

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kayshild 0,25 mg injekční roztok v předplněném peru
Kayshild 0,5 mg injekční roztok v předplněném peru
Kayshild 1 mg injekční roztok v předplněném peru
Kayshild 1,7 mg injekční roztok v předplněném peru
Kayshild 2,4 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kayshild 0,25 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 1 mg semaglutidu* v 1,5 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 0,68 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,25 mg.

Kayshild 0,5 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 2 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 0,68 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,5 mg.

Kayshild 1 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 4 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 1,34 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1 mg.

Kayshild 1,7 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 6,8 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 2,27 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1,7 mg.

Kayshild 2,4 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 9,6 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 3,2 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 2,4 mg.

*Analog lidského glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1) vyrobený technologií rekombinantní DNA v buňkách *Saccharomyces cerevisiae*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) [FlexTouch]

Čirý a bezbarvý izotonický roztok; pH = 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kayshild je indikován ve spojení s dietou a fyzickou aktivitou k léčbě dospělých s necirhotickou steatohepatitidou asociovanou s metabolickou dysfunkcí (MASH; *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*) se středně pokročilou až pokročilou jaterní fibrózou (stadium fibrózy F2 až F3).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Udržovací dávky semaglutidu 2,4 mg jednou týdně je dosaženo, pokud se začne s dávkou 0,25 mg. Aby se snížila pravděpodobnost gastrointestinálních příznaků, má být dávka během 16týdenního období postupně zvyšována na udržovací dávku 2,4 mg podávanou jednou týdně (viz tabulka 1). V případě významných gastrointestinálních symptomů zvažte oddálení zvyšování dávky nebo snížení dávky na předchozí dávku, dokud se příznaky nezlepší. Jakmile se příznaky zlepší, pokuste se dávku znovu zvýšit.

Tabulka 1 Harmonogram zvyšování dávky

Zvyšování dávky	Týdenní dávka
1.–4. týden	0,25 mg
5.–8. týden	0,5 mg
9.–12. týden	1 mg
13.–16. týden	1,7 mg
Udržovací dávka	2,4 mg

Týdenní dávky převyšující 2,4 mg se nedoporučují.

Pacienti s diabetem 2. typu

Při zahájení léčby semaglutidem u pacientů s diabetem 2. typu zvažte snížení dávky souběžně podávaného inzulínu nebo inzulínových sekretagog (např. derivátů sulfonylmočoviny), aby se snížilo riziko hypoglykemie, viz bod 4.4.

Vynechaná dávka

Jestliže dojde k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po vynechání dávky. Pokud uplynulo více než 5 dnů, opomenutá dávka přípravku se má vynechat a další dávka se má podat v den, na který byla původně naplánována. V každém případě pak pacienti mohou pokračovat v pravidelném schématu dávkování jednou týdně. Pokud dojde k opomenutí více dávek, je třeba zvážit snížení počáteční dávky při opětovném zahájení.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Z hlediska věku není nutná žádná úprava dávkování. Terapeutické zkušenosti u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), včetně pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje začít používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s MASH a zachovanou funkcí jater je bezpečnostní profil dobře stanoven (viz bod 4.8). Zkušenosti u pacientů s MASH a F4c (třída A dle Childa a Pugh) jsou omezené, avšak s podobnými výsledky bezpečnosti jako ve studiích u pacientů se zachovanou funkcí jater. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s MASH a se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Kayshild u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Přípravek Kayshild se podává jednou týdně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Kayshild se aplikuje subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo nadloktí. Místo vpichu injekce lze změnit. Nesmí se podávat intravenózně ani intramuskulárně.

Den podávání týdenní dávky lze v případě potřeby změnit za předpokladu, že doba mezi dvěma dávkami je alespoň 3 dny (> 72 hodin). Po zvolení nového dne podávání je třeba pokračovat v dávkování jednou týdně.

Pacienti mají být poučeni, aby si před podáním léčivého přípravku pečlivě přečetli návod k použití, který je součástí příbalové informace.

Další informace před podáním přípravku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Aspirace ve spojení s celkovou anestezií nebo hlubokou sedací

U pacientů, kterým byly podávány agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezií nebo hlubokou sedací, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroků s celkovou anestezií nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprazdňování žaludku (viz bod 4.8).

Gastrointestinální účinky a dehydratace

Použití agonistů receptoru GLP-1 může být spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky. To je třeba zohlednit při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin, protože nauzea, zvracení a průjem mohou způsobit dehydrataci, což ve vzácných případech může vést ke zhoršení funkce ledvin (viz bod 4.8). Pacienti léčení semaglutidem musí být v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky upozorněni na potenciální riziko dehydratace a musí učinit opatření, aby zabránili ztrátě tekutin.

Akutní pankreatitida

Při použití agonistů receptoru GLP-1 byla pozorována akutní pankreatitida (viz bod 4.8). Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba semaglutid vysadit. Pokud je potvrzena, nesmí být léčba semaglutidem znovu zahájena.

U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je nutno dbát zvláštní opatrnosti.

Při absenci dalších známek a příznaků akutní pankreatitidy není samotné zvýšení hladin pankreatických enzymů predikcí akutní pankreatitidy.

Pacienti s diabetem 2. typu

Semaglutid se nemá používat jako náhrada za inzulín u pacientů s diabetem 2. typu.

Semaglutid se nemá používat v kombinaci s jinými přípravky obsahujícími agonisty receptoru GLP-1, protože taková kombinace nebyla hodnocena a je považováno za pravděpodobné zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s předávkováním.

Hypoglykemie u pacientů s diabetem 2. typu

Je známo, že inzulín a deriváty sulfonylmočoviny způsobují hypoglykémii. Pacienti léčení semaglutidem v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulínem mohou mít zvýšené riziko hypoglykemie. Riziko hypoglykemie se může zmenšit snížením dávky derivátů sulfonylmočoviny nebo inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Přidání přípravku Kayshild u pacientů léčených inzulínem nebylo hodnoceno.

Diabetická retinopatie u pacientů s diabetem 2. typu

U pacientů s diabetickou retinopatií léčených semaglutidem bylo pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie (viz bod 4.8). Rychlé zlepšení kontroly glykemie je spojeno s dočasným zhoršením diabetické retinopatie, avšak ani jiné mechanismy nelze vyloučit. Pacienty s diabetickou retinopatií, kteří používají semaglutid, je třeba pečlivě monitorovat a léčit podle klinických doporučení.

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Kayshild pacientům s diabetem 2. typu s nekontrolovanou nebo potenciálně nestabilní diabetickou retinopatií. U těchto pacientů se léčba přípravkem Kayshild nedoporučuje.

Neareritická přední optická ischemická neuropatie (NAION)

Výsledky z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko vzniku neareritické přední optické ischemické neuropatie (NAION) během léčby semaglutidem. Nebyl stanoven časový interval, kdy se NAION po zahájení léčby může rozvinout. Pokud dojde k náhlé ztrátě zraku, je třeba provést oftalmologické vyšetření a v případě, že je NAION potvrzena, musí být léčba semaglutidem ukončena (viz bod 4.8).

Pacienti s gastroparézou

U pacientů s gastroparézou, kteří jsou léčení semaglutidem, se mohou vyskytnout závažnější nebo těžší gastrointestinální nežádoucí účinky. Semaglutid má být u těchto pacientů používán s opatrností a v případě těžké gastroparézy se jeho použití nedoporučuje (viz bod 4.8).

Populace, které nebyly studovány

Bezpečnost a účinnost přípravku Kayshild nebyla zkoumána u pacientů:

- s diabetem 1. typu,
- s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2),
- se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater a s MASH (viz bod 4.2),

- s městnavým srdečním selháním třídy IV podle Newyorské kardiologické asociace (*New York Heart Association*, NYHA).

Použití u těchto pacientů se nedoporučuje.

S podáváním přípravku Kayshild jsou jen omezené zkušenosti u pacientů:

- ve věku 75 let a starších (viz bod 4.2),
- se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2),
- se zánětlivým střevním onemocněním,
- MASH a BMI < 25 kg/m² (nebo BMI < 23 kg/m² u asijské populace).

U těchto pacientů používejte přípravek s opatrností.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku a mohl by potenciálně ovlivnit absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků. U semaglutidu 2,4 mg však nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na rychlost vyprazdňování žaludku, pravděpodobně kvůli vlivu tolerance. Semaglutid se musí používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají perorální léčivé přípravky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci.

Warfarin a další deriváty kumarinu

Semaglutid neměnil celkovou expozici ani hodnotu C_{max} R- a S-warfarinu po jednorázové dávce warfarinu (25 mg); farmakodynamické účinky warfarinu měřené podle mezinárodního normalizovaného poměru (INR) nebyly ovlivněny klinicky relevantním způsobem. Nicméně, při současném užívání acenokumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR. Po zahájení léčby semaglutidem u pacientů užívajících warfarin nebo jiné deriváty kumarinu se doporučuje časté monitorování INR.

Paracetamol

Semaglutid zpožďuje rychlost vyprazdňování žaludku, jak bylo zjištěno podle farmakokinetiky paracetamolu při standardizovaném testu s jídlem. Po souběžném podávání dávky 1 mg semaglutidu byla u paracetamolu hodnota AUC_{0–60 min} snížena o 27 % a hodnota C_{max} byla snížena o 23 %. Celková expozice paracetamolu (AUC_{0–5h}) nebyla ovlivněna. U semaglutidu nebyl pozorován žádný klinicky relevantní účinek na paracetamol. Při podávání se semaglutidem není nutná žádná úprava dávky paracetamolu.

Perorální kontraceptiva

Neočekává se, že by semaglutid snižoval účinnost perorálních antikoncepčních přípravků. Semaglutid neměnil celkovou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu v klinicky významné míře, pokud byl podáván současně s perorálními kombinovanými antikoncepčními léčivými přípravky (0,03 mg ethinylestradiolu/0,15 mg levonorgestrelu). Expozice ethinylestradiolu nebyla ovlivněna; 20% zvýšení bylo pozorováno u expozice levonorgestrelu v ustáleném stavu. Hodnota C_{max} nebyla u žádné z látek ovlivněna.

Atorvastatin

Semaglutid neměnil celkovou expozici atorvastatinu po podání jednorázové dávky atorvastatinu (40 mg). Hodnota C_{max} atorvastatinu byla snížena o 38 %. Toto snížení bylo vyhodnoceno jako klinicky nevýznamné.

Digoxin

Semaglutid neměnil celkovou expozici ani hodnotu C_{\max} digoxinu po podání jednorázové dávky digoxinu (0,5 mg).

Metformin

Semaglutid neměnil celkovou expozici ani hodnotu C_{\max} metforminu po podávání dávky 500 mg dvakrát denně po dobu 3,5 dne.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci (viz bod 4.5).

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Údaje o podávání semaglutidu těhotným ženám jsou omezené. Semaglutid se proto nesmí v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasu se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím (viz bod 5.2).

Kojení

U laktujících potkanů se semaglutid vylučoval do mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Semaglutid se v období kojení nesmí používat.

Fertilita

Účinek semaglutidu na fertilitu u člověka není znám. Semaglutid neovlivnil fertilitu u potkaních samců. U potkaních samic bylo při dávkách, které byly spojeny s úbytkem tělesné hmotnosti matky, pozorováno prodloužení říje a malý pokles počtu ovulací (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Semaglutid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně hlavně během období zvyšování dávky se mohou vyskytnout závratě (viz bod 4.8). Pokud se závratě objeví, je třeba řídit nebo obsluhovat stroje s opatrností.

Pacienti s diabetem 2. typu

Při použití semaglutidu v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulinem se pacientům doporučuje provést opatření, aby během řízení a obsluhy strojů předešli hypoglykémii (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby semaglutidem v klinickém hodnocení fáze 3 u MASH (ESSENCE, viz bod 5.1) byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (36,1 %), průjmu (26,8 %), zácpy (22,1 %), zvracení (18,5 %) a únavy (viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné při používání semaglutidu. Uvedené frekvence jsou nejvyšší, pokud je pozorován rozdíl v hlášeních mezi klinickým hodnocením fáze 3 u MASH (ESSENCE, viz bod 5.1), v klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti (STEP 1-4) a postmarketingových hlášeních.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu podle databáze MedDRA. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce		
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoglykemie u pacientů s diabetem 2. typu ^a				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^{a,b}	Závrat ^b Dysestezie ^{a, c} Dysgeuzie ^{b, c}				
Poruchy oka		Diabetická retinopatie u pacientů s diabetem 2. typu ^a			Nearteritická přední optická ischemická neuropatie (NAION) ^{a, d}	
Srdeční poruchy		Hypotenze	Ortostatická hypotenze Zvýšená srdeční frekvence ^{a, c}			
Gastrointestinální poruchy	Zvracení ^{a, b} Průjem ^{a, b} Zácpa ^{a, b} Nauzea ^{a, b} Bolest břicha ^{b, c}	Gastritida ^{b, c} Gastroezofageální refluxní choroba ^b Dyspepsie ^b Říhání ^b Flatulence ^b Abdominální distenze ^b Opožděné vyprazdňování žaludku Gastroenteritida Zvýšené hladiny lipázy ^c	Akutní pankreatitida ^a Zvýšené hladiny amylázy ^c			Intestinální obstrukce ^{c, d, e}
Poruchy jater a žlučových cest		Cholelitiáza ^a				

Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vypadávání vlasů ^a		Angioedém		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ^{b,c}	Reakce v místě injekce ^c				

- a) Viz popis vybraných nežádoucích účinků níže
b) Pozorované zejména v období zvyšování dávky
c) Skupinové preferované termíny
d) Z postmarketingových hlášení s jinými přípravky obsahujícími semaglutid dostupnými na trhu
e) Skupinový termín zahrnující PT intestinální obstrukce, ileus, obstrukce tenkého střeva

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Příhody byly nejčastěji hlášeny během období zvyšování dávky. Ve studii ESSENCE se nauzea vyskytla u 36,1 % pacientů léčených semaglutidem (12,4 % u placeba), průměr 26,8 % (12,2 % u placeba) a zvracení u 18,5 % pacientů (5,6 % u placeba). Většina příhod byla mírná až středně závažná a měla krátkou dobu trvání. U 22,1 % pacientů léčených semaglutidem (7,8 % u placeba) se vyskytla zácpa, která byla mírná až středně závažná a trvala déle.

Ve studii ESSENCE vedly gastrointestinální příhody k trvalému přerušení léčby u 1,6 % pacientů léčených semaglutidem.

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg se během 68 týdnů trvání studie vyskytla nauzea u 43,9 % pacientů léčených semaglutidem (16,1 % u placeba), průměr u 29,7 % (15,9 % u placeba) a zvracení u 24,5 % pacientů (6,3 % u placeba). Většina příhod byla mírná až středně závažná a měla krátkou dobu trvání. Zácpa se vyskytla u 24,2 % pacientů léčených semaglutidem (11,1 % u placeba) a byla mírná až středně závažná a trvala déle. U pacientů léčených semaglutidem byl medián trvání nauzey 8 dnů, zvracení 2 dny, průměr 3 dny a zácpy 47 dnů.

Podle údajů z klinických hodnocení fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg se může u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR \geq 30 až < 60 ml/min/1,73 m²) při léčbě semaglutidem projevit více gastrointestinálních účinků.

Pacienti s gastroparézou mohou při léčbě semaglutidem pociťovat závažnější nebo těžší gastrointestinální účinky.

Akutní pankreatitida

Frekvence výskytu akutní pankreatitidy hlášené ve studii ESSENCE byla 0,4 % u semaglutidu a 0,5 % u placeba.

Frekvence výskytu akutní pankreatitidy potvrzené rozhodnutím, hlášené v klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg byla 0,2 % u semaglutidu a < 0,1 % u placeba. Ve studii SELECT, hodnotící kardiovaskulární výsledky, byla frekvence akutní pankreatitidy potvrzená rozhodnutím 0,2 % u semaglutidu a 0,3 % u placeba.

Akutní onemocnění související se žlučovými kameny / cholelitiáza

Ve studii ESSENCE byla u 1,4 % pacientů léčených semaglutidem a u 0,8 % pacientů léčených placebem hlášena cholelitiáza.

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg byla cholelitiáza hlášena u 1,6 % pacientů a vedla k cholecystitidě u 0,6 % pacientů léčených semaglutidem. Cholelitiáza byla hlášena u 1,1 % pacientů léčených placebem a cholecystitida u 0,3 % pacientů léčených placebem.

Bolest hlavy

Ve studii ESSENCE byla u 8 % pacientů léčených semaglutidem a u 6,3 % pacientů léčených placebem hlášena bolest hlavy.

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg byla bolest hlavy hlášena u 12,8 % pacientů léčených semaglutidem a u 8,7 % pacientů léčených placebem.

Vypadávání vlasů

Ve studii ESSENCE bylo u 1,6 % pacientů léčených semaglutidem a u 0,5 % pacientů léčených placebem hlášeno vypadávání vlasů.

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg bylo vypadávání vlasů hlášeno u 2,5 % pacientů léčených semaglutidem a u 1 % pacientů léčených placebem. Příhody byly většinou mírné závažnosti a většina pacientů se během pokračující léčby zotavila. Vypadávání vlasů bylo hlášeno častěji u pacientů s větším úbytkem tělesné hmotnosti (≥ 20 %).

Zvýšená srdeční frekvence

Ve studii ESSENCE bylo v 72. týdnu u pacientů léčených semaglutidem pozorováno průměrné zvýšení o 2 tepy za minutu oproti výchozímu průměru 75 tepů/min. Podíl subjektů s maximálním zvýšením tepu oproti výchozí hodnotě ≥ 10 tepů/min v kterémkoli časovém bodě během léčebného období byl 43,3 % ve skupině se semaglutidem 2,4 mg oproti 50,4 % ve skupině s placebem.

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg bylo u pacientů léčených semaglutidem pozorováno průměrné zvýšení o 3 tepy/min oproti výchozímu průměru 72 tepů/min. Podíl subjektů se zvýšením tepu oproti výchozí hodnotě ≥ 10 tepů/min v kterémkoli časovém bodě během léčebného období byl 67 % ve skupině se semaglutidem oproti 50,1 % ve skupině s placebem.

Imunogenita

V souladu s potenciálně imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků obsahujících proteiny nebo peptidy se mohou u pacientů léčených semaglutidem tvořit protilátky. Ve studii ESSENCE byl podíl pacientů s pozitivními výsledky testů na protilátky proti semaglutidu v kterémkoli časovém bodě po zahájení léčby nízký (0,4 %).

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg byl podíl pacientů s pozitivními výsledky testů na protilátky proti semaglutidu v kterémkoli časovém bodě po zahájení léčby nízký (2,9 %) a žádní pacienti neměli na konci studie neutralizační protilátky proti semaglutidu ani protilátky proti semaglutidu s neutralizačním účinkem na endogenní GLP-1. Během léčby mohly vysoké koncentrace semaglutidu snižovat citlivost testů, a proto nelze vyloučit riziko falešně negativních výsledků. U subjektů, u nichž byly během léčby a po ní při testech zjištěny pozitivní protilátky, však byla přítomnost protilátek přechodná a bez zjevného vlivu na účinnost a bezpečnost.

Dysestezie

Ve studii ESSENCE byly příhody související s klinickým obrazem změněného kožního vnímání, jako je parestezie, hyperstezie, bolestivost kůže, citlivá kůže, dysestezie a pocit pálení kůže hlášeny u 2,9 % pacientů léčených semaglutidem a u 1,5 % pacientů léčených placebem.

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg byly hlášeny příhody související s klinickým obrazem změněného kožního vnímání u 2,1 % pacientů léčených semaglutidem 2,4 mg a u 1,2 % pacientů léčených placebem.

V obou programech klinického vývoje byly příhody mírné až středně závažné a většina pacientů se zotavila během pokračující léčby.

Hypoglykemie u pacientů s diabetem 2. typu

Ve studii ESSENCE byla pozorována klinicky významná hypoglykemie ($< 3,0$ mmol/l) u 6,1 % (0,068 příhod/pacientorok) subjektů léčených semaglutidem ve srovnání s 5 %

(0,12 příhod/pacientorok) subjektů léčených placebem. U 2,2 % pacientů léčených semaglutidem (0,015 příhod/pacientorok) a u 0,5 % pacientů léčených placebem (0,003 příhod/pacientorok) byla hlášena těžká hypoglykemie (vyžadující externí pomoc při zotavování).

V klinickém hodnocení fáze 3a u dospělých s nadváhou nebo obezitou a diabetem 2. typu (STEP 2) byla pozorována klinicky významná hypoglykemie u 6,2 % (0,1 příhod/pacientorok) subjektů léčených semaglutidem ve srovnání s 2,5 % (0,03 příhod/pacientorok) subjektů léčených placebem. Hypoglykemie u semaglutidu byla pozorována jak při souběžném užívání derivátů sulfonylmočoviny, tak i bez nich. Jedna epizoda (0,2 % subjektů; 0,002 příhod/pacientorok) byla hlášena jako závažná u subjektu, který nebyl současně léčen deriváty sulfonylmočoviny. Riziko hypoglykemie se zvýšilo při použití semaglutidu s deriváty sulfonylmočoviny.

Diabetická retinopatie u pacientů s diabetem 2. typu

Ve 2letém klinickém hodnocení byl zkoumán semaglutid 0,5 mg a 1 mg v porovnání s placebem u 3 297 pacientů s diabetem 2. typu, s vysokým kardiovaskulárním rizikem, dlouhým trváním diabetu a špatně kontrolovanou glykemií. V této studii se vyskytly rozhodnutím potvrzené příhody komplikací diabetické retinopatie u více pacientů léčených semaglutidem (3 %) než ve skupině s placebem (1,8 %). Bylo to pozorováno u pacientů léčených inzulinem se zjištěnou diabetickou retinopatií. Rozdíl v léčbě se objevil záhy a přetrvával po celou dobu studie.

Ve studii ESSENCE byly poruchy sítnice hlášeny u 3,1 % pacientů léčených semaglutidem a u 4,1 % pacientů léčených placebem. U několika málo pacientů se vyskytla diabetická retinopatie (1,1 % a 1,4 %).

V klinickém hodnocení fáze 3a u dospělých s nadváhou nebo obezitou a diabetem 2. typu (STEP 2) byly poruchy sítnice hlášeny u 6,9 % pacientů léčených semaglutidem 2,4 mg, u 6,2 % pacientů léčených semaglutidem 1 mg, a u 4,2 % pacientů léčených placebem. Většina příhod byla hlášena jako diabetická retinopatie (4 %, 2,7 % a 2,7 %) a neproliferativní retinopatie (0,7 %, 0 % a 0 %).

Neareritická přední optická ischemická neuropatie (NAION)

Výsledky z několika rozsáhlých epidemiologických studií naznačují, že expozice semaglutidu u dospělých pacientů s diabetem 2. typu je spojena s přibližně dvojnásobným zvýšením relativního rizika vzniku NAION. To odpovídá přibližně jednomu dalšímu případu na 10 000 pacientoroků léčby.

Pediatrická populace

Semaglutid nebyl hodnocen u dětí a dospívajících mladších 18 let s MASH.

V klinickém hodnocení provedeném u dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let s obezitou nebo s nadváhou s přítomností alespoň jedné komorbiditě související s tělesnou hmotností bylo semaglutidu vystaveno 133 pacientů. Klinické hodnocení trvalo 68 týdnů.

Celkově byla frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dospívajících srovnatelná s frekvencí, typem a závažností nežádoucích účinků pozorovaných u dospělé populace. Cholelitiáza byla hlášena u 3,8 % pacientů léčených semaglutidem a u 0 % pacientů léčených placebem.

Po 68 týdnech léčby nebyly zjištěny žádné účinky na růst nebo pubertální vývoj.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování semaglutidem může být spojeno s gastrointestinálními poruchami, které mohou vést k dehydrataci. V případě předávkování je nutné pacienta sledovat s ohledem na klinické známky a má být zahájena vhodná podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, analoga GLP-1 (peptidu podobného glukagonu-1), ATC kód: A10BJ06

Mechanismus účinku

Semaglutid je analog GLP-1 s 94% sekvenční homologií s lidským GLP-1. Semaglutid působí jako agonista receptoru GLP-1, který se selektivně váže na receptor GLP-1, cíl přirozeného GLP-1, a aktivuje jej. Receptory GLP-1 jsou ve velkém rozsahu distribuovány v těle (např. slinivce břišní, ledvinách, mozku, srdci, cévním systému, imunitním systému a plicích); nebyly však detekovány na jaterních buňkách.

Mechanismus účinku specifický pro játra je multifaktoriální a předpokládá se, že je zprostředkován zlepšením metabolických faktorů, včetně snížení tělesné hmotnosti, zlepšeného metabolismu glukózy a lipidů a sníženého zánětu. Semaglutid ovlivňuje genové dráhy jak zánětu, tak fibrózy, čímž pozitivně mění proteomický profil jedince s MASH. Semaglutid navíc snižuje ukládání tuku v játrech.

Semaglutid snižuje tělesnou hmotnost tak, že potlačuje chuť k jídlu, čímž redukuje příjem energie. Kromě toho semaglutid snižuje preferenci potravin s vysokým obsahem tuku.

Semaglutid dále snižuje hladinu glukózy v krvi v závislosti na koncentraci glukózy tak, že při vysoké hladině glukózy v krvi stimuluje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu. Mechanismus snižování koncentrace glukózy v krvi zahrnuje rovněž mírné zpoždění vyprazdňování žaludku v časné postprandiální fázi. Při hypoglykémii snižuje semaglutid sekreci inzulínu a neovlivňuje sekreci glukagonu.

Semaglutid má příznivý vliv na hladiny lipidů v krvi, snižuje systolický krevní tlak a redukuje zánět. Kromě toho studie na zvířatech ukázaly, že semaglutid zeslabuje rozvoj aterosklerózy a vykazuje protizánětlivý účinek v kardiovaskulárním systému.

Farmakodynamické účinky

Aktivita onemocnění MASH

Semaglutid zlepšuje složky aktivity onemocnění MASH redukováním steatózy, zánětu a balonování hepatocytů hodnocené histologií. Kromě toho semaglutid zmírňuje steatózu jater, což bylo hodnoceno tranziční elastografií (TE) pomocí parametru sledované atenuace (CAP, *Controlled Attenuation Parameter*) a magnetickou rezonancí s hodnocením protonové denzity tukové frakce (MRI-PDFF, *Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction*).

Také bylo pozorováno zlepšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotrasferázy (AST).

Jaterní fibróza

Semaglutid snižuje tuhost jater hodnocenou pomocí TE a snižuje skóre testu hodnocení jaterní fibrózy (ELF; *Enhanced Liver Fibrosis*) a hladiny propeptidu kolagenového biomarkeru typu III (Pro-C3).

Lipidy nalačno

Semaglutid ve srovnání s placebem snižoval koncentraci triacylglycerolů nalačno o 17 % a zlepšil koncentraci HDL o 4,7 %.

Citlivost na glukózu a inzulín

U pacientů s MASH a diabetem 2. typu semaglutid snížil hladinu HbA_{1c} o 1,1 % ve srovnání s placebem (0 %).

U pacientů s MASH bez diabetu 2. typu bylo odhadované snížení inzulínové rezistence hodnocené v modelu homeostázy (HOMA-IR; *homeostasis model assessment of insulin resistance*) vyšší u semaglutidu (-32,5 %) než u placeba (-0,5 %).

Sekrece inzulínu a glukagonu závislá na glukóze

Semaglutid snižuje vysoké koncentrace glukózy v krvi tak, že v závislosti na koncentraci glukózy stimuluje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu. Při léčbě semaglutidem byla míra sekrece inzulínu u pacientů s diabetem 2. typu srovnatelná se zdravými subjekty.

Během navozené hypoglykemie neměnil semaglutid v porovnání s placebem kontraregulační odpovědi zvýšené hladiny glukagonu a neměl vliv na snížení hladiny C-peptidu u pacientů s diabetem 2. typu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost semaglutidu byla hodnocena v jedné studii fáze 3 (ESSENCE) u dospělých pacientů s MASH a stadiem jaterní fibrózy F2 nebo F3.

ESSENCE je 240týdenní, randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené klinické hodnocení s paralelními skupinami. Zařazení pacienti měli výchozí nebo nedávnou biopsii jater, která prokázala klinicky významnou jaterní steatózu asociovanou s metabolickou dysfunkcí (MASLD, *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*), definovanou jako MASH s F2 nebo F3 a skóre aktivity nealkoholické steatózy (NAS) ≥ 4 se skóre 1 nebo více u steatózy, lobulárního zánětu a balonování hepatocytů. Účinnost byla stanovena na základě účinku semaglutidu na vymizení steatohepatitidy (definované jako NAS 0–1 u zánětu, 0 u balonování hepatocytů a jakákoli hodnota u steatózy (podle NASH CRN)) bez zhoršení jaterní fibrózy (fibróza je hodnocena na stupnici fibrózy NASH CRN od 0 do 4) a zlepšení jaterní fibrózy nejméně o jedno stadium (definované jako zlepšení o ≥ 1 stupeň na stupnici fibrózy NASH CRN) bez zhoršení steatohepatitidy (definovaného jako žádné zvýšení skóre NAS u balonování hepatocytů, zánětu nebo steatózy oproti výchozímu stavu) na bioptických vzorcích jater po výchozím stavu odebraných v 72. týdnu.

Do průběžné analýzy v 72. týdnu bylo zařazeno celkem 800 pacientů randomizovaných do skupiny se semaglutidem (534 pacienti) nebo placebem (266 pacientů) v poměru 2:1. Z nich na základě hodnocení ve výchozím stavu mělo 31,3 % pacientů MASH a F2, a 68,8 % pacientů mělo MASH a F3. Průměrný věk byl 56 let a 25,3 % pacientů bylo starších 65 let; 57,1 % byly ženy. Průměrný BMI byl 34,6 kg/m²; 6,6 % pacientů mělo BMI < 25; 72,8 % pacientů mělo BMI ≥ 30 a 55,9 % mělo diabetes 2. typu. Výchozí hodnota pro tuhost jater hodnocenou pomocí TE (geometrický průměr) byla 11,5 kPa, pro skóre ELF (medián) 9,9, pro FIB-4 (medián) 1,6; pro ALT (geometrický průměr) 56,8 jednotek/l a pro AST (geometrický průměr) 46,6 jednotek/l.

V 72. týdnu byl semaglutid účinnější než placebo v navození ústupu steatohepatitidy bez zhoršení jaterní fibrózy, v navození zlepšení jaterní fibrózy bez zhoršení steatohepatitidy a také v ústupu steatohepatitidy se zlepšením jaterní fibrózy (viz tabulka 3). Léčba semaglutidem v 72. týdnu vedla také k vyššímu a trvalému snížení tělesné hmotnosti a zlepšení výsledků neinvazivních jaterních testů ve srovnání s placebem (viz tabulka 3).

Účinnost byla pozorována bez ohledu na věk, pohlaví, rasu a etnický původ, výchozí stadium fibrózy, funkci jater, BMI, přítomnost diabetu 2. typu a úroveň funkce ledvin.

Tabulka 3 ESSENCE: Výsledky v 72. týdnu

	semaglutid 2,4 mg	placebo
Úplný analyzovaný soubor (n)	534	266
Vymizení steatohepatitidy a žádné zhoršení jaterní fibrózy¹		
Podíl (%) respondérů ²	62,9	34,3
Rozdíl (%) oproti placebu ³ [95% CI]	28,6 [21,1; 36,2]*	-
Zlepšení jaterní fibrózy a žádné zhoršení steatohepatitidy⁴		
Podíl (%) respondérů ²	36,8	22,4
Rozdíl (%) oproti placebu ³ [95% CI]	14,4 [7,5; 21,3]*	-
Vymizení steatohepatitidy a zlepšení jaterní fibrózy⁵		
Podíl (%) respondérů ²	32,7	16,1
Rozdíl (%) oproti placebu ³ [95% CI]	16,5 [10,2; 22,8]*	-
Tělesná hmotnost		
Výchozí hodnota (kg)	95,4	97,6
Změna (%) oproti výchozí hodnotě ⁶	-10,5	-2,0

Rozdíl (%) oproti placebu ⁶ [95 % CI]	-8,5 [-9,5; -7,4]*	-
Tuhost jater hodnocená pomocí TE		
Počet pacientů ve výchozí hodnotě ⁷	417	216
Výchozí hodnota (kPa) ⁸	11,5	11,6
Změna (%) oproti výchozí hodnotě ⁶	-31,1	-13,5
Relativní rozdíl (%) oproti placebu ⁶ [95% CI]	-20,4 [-25,9; -14,4]	-
Skóre ELF		
Výchozí hodnota	10,0	10,0
Změna oproti výchozí hodnotě ⁶	-0,57	0,01
Rozdíl oproti placebu ⁶ [95% CI]	-0,57 [-0,68; -0,47]	-
ALT		
Výchozí hodnota (jednotky/l) ⁸	57,1	56,4
Změna (%) oproti výchozí hodnotě ⁶	-52,1	-22,2
Relativní rozdíl (%) oproti placebu ⁶ [95% CI]	-38,5 [-43,4; -33,1]	-
AST		
Výchozí hodnota (jednotky/l) ⁸	46,9	45,9
Změna (%) oproti výchozí hodnotě ⁶	-44,9	-17,1
Relativní rozdíl (%) oproti placebu ⁶ [95% CI]	-33,5 [-37,9; -28,9]	-

ALT: alaninaminotransferáza, AST: aspartátaminotransferáza, ELF: test k vyhodnocení jaterní fibrózy, TE: transientní elastografie

*p < 0,0001 (neupravená 2stranná) pro superioritu.

¹Vymizení steatohepatitidy je definováno jako skóre aktivity (NAS) nealkoholické steatózy jater (NAFLD; *non-alcoholic fatty liver disease*) 0–1 pro zánět, 0 pro balonování hepatocytů a jakákoli hodnota pro steatózu (podle klinické výzkumné sítě nealkoholické steatohepatitidy [NASH CRN]). Fibróza je na stupnici fibrózy NASH CRN klasifikována stupni 0 až 4.

²Chybějící údaje byly imputovány pomocí vícenásobné imputace (MI) na základě nepodmíněné reference.

³Odhadnuto pomocí Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu stratifikovaném podle výchozího stavu diabetu a výchozího stavu fibrózy.

⁴Zlepšení fibrózy je definováno jako zlepšení o ≥ 1 stupeň na stupnici pro hodnocení fibrózy NASH CRN. Žádné zhoršení steatohepatitidy je definováno jako neexistence zvýšení skóre NAS z výchozí hodnoty z hlediska balonování hepatocytů, zánětu nebo steatózy.

⁵Vymizení steatohepatitidy je definováno jako skóre NAS 0–1 pro zánět, 0 pro balonování hepatocytů a jakákoli hodnota pro steatózu (podle NASH CRN). Zlepšení fibrózy je definováno jako zlepšení o ≥ 1 stupeň na stupnici pro hodnocení fibrózy NASH CRN.

⁶Odhad pomocí modelu ANCOVA za použití vícenásobné imputace na základě nepodmíněné reference.

⁷Pacienti z pracovišť s dostupným vybavením

⁸Geometrický průměr

Kardiovaskulární bezpečnost

Na základě výsledků randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, příhodami řízené studie SELECT, která zahrnovala 17 604 pacientů s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a BMI ≥ 27 kg/m², neexistují žádné známky nežádoucího kardiovaskulárního bezpečnostního rizika s poměrem rizik (HR) 0,80, [0,72; 0,90] [95 % CI], pro závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE), definované jako složený cílový parametr sestávající z kardiovaskulárního úmrtí (včetně neurčené příčiny smrti), nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody. Každá složka přispěla ke snížení MACE.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Kayshild u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě MASH (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V porovnání s přirozeným GLP-1 má semaglutid prodloužený poločas přibližně na 1 týden, takže je vhodný pro subkutánní podávání jednou týdně. Hlavním mechanismem prodloužení účinku je vazba na albumin, která vede ke snížení renální clearance a ochraně před metabolickou degradací. Kromě toho je semaglutid stabilizován proti degradaci enzymem DPP-4.

Absorpce

Průměrná koncentrace semaglutidu v ustáleném stavu po subkutánním podání udržovací dávky semaglutidu byla přibližně 80 nmol/l u pacientů s MASH a stadiem jaterní fibrózy F2 nebo F3 na základě údajů z klinického hodnocení fáze 3a, kde 90 % pacientů mělo průměrné koncentrace mezi 52 nmol/l a 122 nmol/l. Expozice semaglutidu v ustáleném stavu se zvýšila úměrně s dávkami od 0,25 mg do 2,4 mg jednou týdně. Expozice v ustáleném stavu byla stabilní v průběhu času, jak bylo hodnoceno až do 72. týdne. Při subkutánním podání semaglutidu do břicha, stehna nebo nadloktí bylo dosaženo obdobné expozice. Absolutní biologická dostupnost semaglutidu byla 89 %.

Distribuce

Průměrný distribuční objem semaglutidu po subkutánním podání pacientům s MASH a stadiem jaterní fibrózy F2 nebo F3 byl přibližně 13,7 l. Semaglutid se ve značné míře vázal na albumin v plazmě (> 99 %).

Biotransformace

Před exkrecí se semaglutid ve značné míře metabolizuje cestou proteolytického štěpení hlavního peptidového řetězce a sekvenční beta-oxidací postranního řetězce mastné kyseliny. Enzym neutrální endopeptidáza (NEP) byl identifikován jako jeden z aktivních metabolických enzymů.

Eliminace

Primárními cestami exkrece materiálu souvisejícího se semaglutidem jsou moč a stolice. Přibližně 3 % absorbované dávky byla vyloučena močí ve formě intaktního semaglutidu.

U pacientů s MASH a stadiem jaterní fibrózy F2 nebo F3 byla clearance semaglutidu přibližně 0,05 l/h. Při poločasu eliminace přibližně 1 týden bude semaglutid přítomen v krevním oběhu asi 7 týdnů po poslední dávce 2,4 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Věk neměl žádný vliv na farmakokinetiku semaglutidu na základě dat z klinických studií fáze 2 a fáze 3 zahrnujících pacienty ve věku 18–80 let.

Pohlaví, rasa a etnická příslušnost

Pohlaví (494 žen, 326 mužů), rasa (běloši a jiná rasa [641 pacientů]), asijská [179 pacientů] a etnická příslušnost (hispánská nebo latinskoamerická [137 pacientů]), nehispanšská nebo nelatinskoamerická [683 pacientů] neměly na základě dat z klinických studií fáze 2 a fáze 3 žádný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost měla vliv na expozici semaglutidu. Vyšší tělesná hmotnost vedla k nižší expozici; 20% rozdíl v tělesné hmotnosti mezi jednotlivci povede přibližně k 19 % rozdílu v expozici. Týdenní

dávka 2,4 mg semaglutidu poskytla adekvátní systémovou expozici v rozmezí tělesné hmotnosti 42,7–206 kg.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin neměla klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku semaglutidu. Tato skutečnost byla prokázána jednorázovou dávkou 0,5 mg semaglutidu podanou pacientům s různými stupni poruchy funkce ledvin (lehkou, středně těžkou, těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na dialýze) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Toto bylo také prokázáno u pacientů s MASH a lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin na základě dat z klinických studií fáze 2 a fáze 3.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater neměla žádný vliv na expozici semaglutidu. Farmakokinetika semaglutidu byla hodnocena ve studii s jednorázovou dávkou 0,5 mg semaglutidu u pacientů s různými stupni poruchy funkce jater (lehkou [třída A dle Childa a Pugh], středně těžkou [třída B dle Childa a Pugh], těžkou [třída C dle Childa a Pugh] poruchou) a v porovnání s pacienty s normální funkcí jater.

Jaterní fibróza

Stadium jaterní fibrózy (F1 až F4c) nemělo na základě dat z klinických studií fáze 2 a fáze 3 žádný vliv na expozici semaglutidu.

Stav diabetu

Diabetes 2. typu neměl na základě dat z klinických studií fáze 2 a fáze 3 žádný vliv na expozici semaglutidu.

Imunogenita

Vývoj protilátek proti semaglutidu při léčbě semaglutidem se vyskytl jen zřídka (viz bod 4.8) a nezdálo se, že by tato reakce ovlivňovala farmakokinetiku semaglutidu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících mladších 18 let s MASH nebyla hodnocena. Farmakokinetické vlastnosti semaglutidu byly hodnoceny v klinickém hodnocení u dospívajících pacientů ve věku 12 až < 18 let s obezitou nebo nadváhou a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností (124 pacienti, tělesná hmotnost 61,6–211,9 kg). Expozice semaglutidu u dospívajících byla podobná jako u dospělých s obezitou nebo nadváhou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání či genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Neletální tumory C-buněk štítné žlázy pozorované u hlodavců jsou skupinovým účinkem agonistů receptoru GLP-1. Ve 2letých studiích kancerogenity na potkanech a myších způsoboval semaglutid při klinicky významných expozicích tumory C-buněk štítné žlázy. Žádné jiné tumory spojené s léčbou nebyly pozorovány. Tumory C-buněk u hlodavců jsou způsobeny negenotoxickým, specifickým receptorem GLP-1 zprostředkovaným mechanismem, na který jsou hlodavci zvláště citliví. Význam pro člověka je považován za nízký, ale nemůže být zcela vyloučen.

Ve studiích fertility u potkanů neovlivnil semaglutid páření ani samčí fertilitu. U potkaních samic bylo při dávkách, které byly spojeny s úbytkem tělesné hmotnosti matky, pozorováno prodloužení estrálního cyklu a malý pokles žlutých tělísek (ovulací).

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů způsoboval semaglutid embryotoxicitu při nižších než klinicky významných expozicích. Semaglutid způsoboval značná snížení tělesné hmotnosti matek a snižoval přežívání a růst embryí. U plodů byly pozorovány závažné kosterní a viscerální malformace, včetně účinků na dlouhé kosti, žebra, obratle, ocas, krevní cévy a mozkové komory. Mechanistická ká hodnocení naznačují, že na embryotoxicitě se podílela receptorem GLP-1

zprostředkovaná porucha nutričního zásobování embrya přes žloutkový váček potkanů. Vzhledem k druhovým rozdílům v anatomii a funkci žloutkového váčku a vzhledem k nedostatečné expresi receptoru GLP-1 v žloutkovém váčku nehumánních primátů je nepravděpodobné, že by tento mechanismus měl význam pro člověka. Přímý účinek semaglutidu na plod však nelze vyloučit.

Ve studiích vývojové toxicity u králíků a makaků jávských byla při klinicky významných expozicích pozorována zvýšená ztráta březosti a mírně zvýšený výskyt fetálních abnormalit. Tato zjištění jsou ve shodě se značným úbytkem tělesné hmotnosti matek až o 16 %. Zda mají tyto účinky souvislost se sníženým příjmem potravy u matek v důsledku přímého vlivu GLP-1, není známo.

Postnatální růst a vývoj se hodnotil u makaků jávských. Mláďata byla při porodu trochu menší, ale během období kojení se zotavila.

U juvenilních potkanů způsoboval semaglutid opožděné pohlavní dospívání u samců i u samic. Toto opoždění nemělo žádný dopad na fertilitu a reprodukční schopnost žádného z pohlaví, ani na schopnost samic donosit plod.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Propylenglykol
Fenol
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Před použitím: 3 roky.

Po prvním použití: 6 týdnů. Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti chladicího zařízení.
Chraňte před mrazem.

Pokud pero nepoužíváte, ponechte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování po prvním použití léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1,5ml nebo 3ml skleněná zásobní vložka (sklo třídy I) uzavřená na jednom konci pryžovým pístem (chlorbutyl) a na druhém konci hliníkovým víčkem s laminovaným pryžovým uzávěrem (brombutyl/polyisopren). Zásobní vložka je vložena do jednorázového předplněného pera vyrobeného z polypropylenu, polyoxymethylenu, polykarbonátu a akrylonitrilbutadienstyrenu.

Velikost balení je 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine Plus.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Kayshild nesmí být použit v případě, že není čirý a bezbarvý.
Pero nesmí být použito v případě, že bylo zmrazeno.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pero je určeno k vícečetnému použití. Obsahuje čtyři (4) dávky. Po podání 4 dávek může v peru zůstat zbytek roztoku, i když bylo podání prováděno správně. Jakýkoli zbylý roztok je pro dávku nedostatečný a pero je třeba zlikvidovat.

Pacient má být poučen, aby po podání každé injekce zlikvidoval injekční jehlu v souladu s místními požadavky a pero s přípravkem Kayshild uchovával bez nasazené injekční jehly. Lze tím zamezit ucpání jehel, kontaminaci, infekci, unikání roztoku a nepřesnému dávkování.

Pero je určeno k použití pouze jednou osobou.

Přípravek Kayshild lze aplikovat jednorázovými jehlami 30G, 31G a 32G o délce do 8 mm.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. března 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.