

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kayshild 0,25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Kayshild 0,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Kayshild 1 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Kayshild 1,7 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Kayshild 2,4 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kayshild 0,25 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita contiene 1 mg di semaglutide* in 1,5 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 0,68 mg di semaglutide*. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 0,25 mg.

Kayshild 0,5 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di semaglutide* in 3 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 0,68 mg di semaglutide*. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 0,5 mg.

Kayshild 1 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita contiene 4 mg di semaglutide* in 3 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 1,34 mg di semaglutide*. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 1 mg.

Kayshild 1,7 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita contiene 6,8 mg di semaglutide* in 3 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 2,27 mg di semaglutide*. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 1,7 mg.

Kayshild 2,4 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita contiene 9,6 mg di semaglutide* in 3 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 3,2 mg di semaglutide*. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 2,4 mg.

*analogo del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1) umano prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante da cellule di *Saccharomyces cerevisiae*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione) [FlexTouch]
Soluzione isotonica, limpida e incolore; pH = 7,4.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kayshild è indicato in combinazione con dieta ed esercizio fisico per il trattamento di adulti con steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MASH) non cirrotica con fibrosi epatica da moderata ad avanzata (stadi di fibrosi F2-F3).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di mantenimento di semaglutide 2,4 mg una volta alla settimana è raggiunta iniziando con una dose di 0,25 mg. Per ridurre la probabilità di insorgenza di sintomi gastrointestinali, è necessario aumentare la dose nell'arco di un periodo di 16 settimane fino a una dose di mantenimento di 2,4 mg una volta alla settimana (vedere Tabella 1). Qualora dovessero manifestarsi sintomi gastrointestinali significativi, occorre considerare di ritardare l'aumento della dose o di ritornare alla dose precedente fino al miglioramento dei sintomi. Quando i sintomi sono migliorati, tentare di aumentare nuovamente la dose.

Tabella 1 - Schema di aumento della dose

Aumento della dose	Dose settimanale
Settimane 1-4	0,25 mg
Settimane 5-8	0,5 mg
Settimane 9-12	1 mg
Settimane 13-16	1,7 mg
Dose di mantenimento	2,4 mg

Non sono raccomandate dosi settimanali superiori a 2,4 mg alla settimana.

Pazienti con diabete di tipo 2

Quando si inizia il trattamento con semaglutide in pazienti con diabete di tipo 2, si deve considerare la riduzione della dose co-somministrata di insulina o di secretagoghi dell'insulina (come le sulfoniluree) al fine di ridurre il rischio di ipoglicemia, vedere paragrafo 4.4.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose, bisogna somministrarla non appena possibile ed entro 5 giorni dalla dose dimenticata. Se sono trascorsi più di 5 giorni, la dose dimenticata deve essere ignorata e la dose successiva deve essere somministrata nel giorno regolarmente pianificato. In ogni caso, successivamente i pazienti possono riprendere lo schema di somministrazione abituale una volta alla settimana. Se vengono dimenticate più dosi, occorre considerare di ritornare alla dose iniziale per la ripresa della terapia.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base all'età. L'esperienza terapeutica in pazienti di età ≥ 75 anni è limitata.

Pazienti con compromissione renale

Non è richiesta la correzione della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata. L'esperienza con l'uso di semaglutide in pazienti con compromissione renale severa è limitata. Semaglutide non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) inclusi i pazienti con nefropatia allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non è richiesta la correzione della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B). L'esperienza con l'uso di semaglutide in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) è limitata. Semaglutide non è raccomandato per l'uso iniziale in pazienti con compromissione epatica severa e deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con MASH e funzione epatica preservata, il profilo di sicurezza è ben consolidato (vedere paragrafo 4.8). L'esperienza in pazienti con MASH e F4c (Child-Pugh A) è limitata, ma i risultati di sicurezza sono simili a quelli ottenuti negli studi condotti in pazienti con funzione epatica preservata.

Non vi è esperienza in pazienti affetti da MASH e compromissione epatica moderata o severa.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kayshild nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

Kayshild si somministra una volta alla settimana a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti.

Deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. Il sito di iniezione può essere variato. Non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Se necessario, il giorno della somministrazione settimanale può essere modificato purché l'intervallo di tempo trascorso tra due dosi sia almeno di 3 giorni (> 72 ore). Una volta scelto un nuovo giorno per la somministrazione, si deve continuare la somministrazione una volta alla settimana.

Ai pazienti deve essere consigliato di leggere attentamente le istruzioni per l'uso incluse nel foglio illustrativo prima della somministrazione del medicinale.

Per ulteriori informazioni prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Aspirazione in associazione con anestesia generale o sedazione profonda

Sono stati segnalati casi di aspirazione polmonare in pazienti trattati con agonisti del recettore del GLP-1 sottoposti ad anestesia generale o sedazione profonda. Pertanto, prima di eseguire procedure con anestesia generale o sedazione profonda, deve essere considerato il rischio aumentato di contenuto gastrico residuo dovuto a svuotamento gastrico ritardato (vedere paragrafo 4.8).

Effetti gastrointestinali e Disidratazione

L'uso di agonisti del recettore del GLP-1 può essere associato a reazioni avverse gastrointestinali. Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione nel trattamento di pazienti con funzionalità renale compromessa, poiché nausea, vomito e diarrea possono causare disidratazione, la quale in casi rari può portare a un deterioramento della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trattati con semaglutide devono essere informati del potenziale rischio di disidratazione in caso di reazioni avverse gastrointestinali e adottare precauzioni per evitare la deplezione di liquidi.

Pancreatite acuta

Sono stati osservati casi di pancreatite acuta durante l'uso di agonisti del recettore del GLP-1 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. In caso di sospetta pancreatite, semaglutide deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, semaglutide non deve essere ripreso. Occorre prestare attenzione nei pazienti con una storia clinica di pancreatite.

In assenza di altri segni e sintomi di pancreatite acuta, il solo innalzamento dei livelli degli enzimi pancreatici non è predittivo di pancreatite acuta.

Pazienti con diabete di tipo 2

Semaglutide non deve essere usato come un sostituto dell'insulina nei pazienti con diabete di tipo 2. Semaglutide non deve essere usato in associazione con un altro agonista del recettore del GLP-1, in quanto non è stato valutato ed è considerato probabile un aumento del rischio di reazioni avverse correlate al sovradosaggio.

Ipoglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2

È noto che l'insulina e la sulfonilurea causano ipoglicemia. I pazienti trattati con semaglutide in associazione con una sulfonilurea o con insulina possono essere soggetti a un rischio maggiore di ipoglicemia. Il rischio di ipoglicemia può essere ridotto diminuendo la dose di sulfonilurea o insulina quando si inizia il trattamento con un agonista del recettore del GLP-1. L'aggiunta di Kayshild in pazienti trattati con insulina non è stata valutata.

Retinopatia diabetica in pazienti con diabete di tipo 2

Nei pazienti con retinopatia diabetica trattati con semaglutide, è stato osservato un aumento del rischio di sviluppo di complicazioni della retinopatia diabetica (vedere paragrafo 4.8). Il miglioramento rapido del controllo glicemico è stato associato a un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, ma non possono essere esclusi altri meccanismi. I pazienti con retinopatia diabetica che assumono semaglutide devono essere monitorati attentamente e trattati secondo le linee guida cliniche.

Non vi è alcuna esperienza con Kayshild in pazienti con diabete di tipo 2 che presentano retinopatia diabetica non controllata o potenzialmente instabile. In questi pazienti, il trattamento con Kayshild non è raccomandato.

Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION)

I dati degli studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION) durante il trattamento con semaglutide. Non è stato identificato un intervallo di tempo per lo sviluppo della NAION dopo l'inizio del trattamento. Una perdita improvvisa della vista deve portare a un esame oftalmologico e il trattamento con semaglutide deve essere interrotto se si conferma la NAION (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con gastroparesi

I pazienti con gastroparesi trattati con semaglutide possono manifestare eventi avversi gastrointestinali più gravi o severi. Semaglutide deve essere usato con cautela in questi pazienti e non è raccomandato in caso di gastroparesi severa (vedere paragrafo 4.8).

Popolazioni non studiate

La sicurezza e l'efficacia di Kayshild non sono state studiate nei pazienti:

- con diabete tipo 1,
- con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2),
- con compromissione epatica moderata o severa e MASH (vedere paragrafo 4.2),
- con insufficienza cardiaca congestizia di classe IV secondo la New York Heart Association (NYHA).

L'uso in questi pazienti non è raccomandato.

Vi è esperienza limitata con Kayshild nei pazienti:

- di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafo 4.2),
- con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 4.2),
- con malattia infiammatoria intestinale,
- con MASH e IMC < 25 kg/m² (o IMC < 23 kg/m² per la popolazione asiatica).

Usare con cautela in questi pazienti.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Semaglutide ritarda lo svuotamento gastrico e potrebbe potenzialmente influire sull'assorbimento di medicinali orali somministrati in concomitanza. Tuttavia, non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante sulla velocità di svuotamento gastrico con semaglutide 2,4 mg, probabilmente a causa di un effetto di tolleranza. Semaglutide deve essere usato con cautela nei pazienti trattati con medicinali orali che necessitano di un assorbimento gastrointestinale rapido.

Warfarin e altri derivati cumarinici

Semaglutide non ha modificato l'esposizione totale o la C_{max} di R-warfarin e S-warfarin dopo una dose singola di warfarin (25 mg) e gli effetti farmacodinamici di warfarin, misurati con il Rapporto Internazionale Normalizzato (*International Normalised Ratio* - INR), non sono stati alterati in maniera clinicamente rilevante. Tuttavia, sono stati segnalati casi di riduzione dell'INR durante l'uso concomitante di acenocumarolo e semaglutide. All'inizio del trattamento con semaglutide in pazienti in cura con warfarin o altri derivati cumarinici, si raccomanda un monitoraggio frequente dell'INR.

Paracetamolo

Semaglutide ritarda la velocità di svuotamento gastrico, come valutato con la farmacocinetica del paracetamolo durante un test con pasto standard. L'AUC_{0-60min} e la C_{max} del paracetamolo sono diminuite rispettivamente del 27% e del 23% dopo l'uso concomitante di semaglutide 1 mg. L'esposizione totale di paracetamolo (AUC_{0-5h}) non è stata alterata. Non è stato osservato nessun effetto clinicamente rilevante sul paracetamolo con semaglutide. Non è necessario un aggiustamento della dose di paracetamolo quando somministrato con semaglutide.

Contraccettivi orali

Non si prevede che semaglutide riduca l'effetto dei contraccettivi orali perché non ha cambiato l'esposizione totale di etinilestradiolo e levonorgestrel in maniera clinicamente rilevante quando un contraccettivo orale combinato (0,03 mg di etinilestradiolo/0,15 mg di levonorgestrel) è stato somministrato in concomitanza con semaglutide. L'esposizione di etinilestradiolo non è stata alterata; si è osservato un aumento del 20% dell'esposizione di levonorgestrel allo steady state. La C_{max} non è stata alterata per nessuno dei composti.

Atorvastatina

Semaglutide non ha modificato l'esposizione totale di atorvastatina dopo la somministrazione di una dose singola di atorvastatina (40 mg). La C_{max} di atorvastatina è diminuita del 38%. Questa riduzione non è stata giudicata clinicamente rilevante.

Digossina

Semaglutide non ha modificato l'esposizione totale o la C_{max} di digossina dopo la somministrazione di una dose singola di digossina (0,5 mg).

Metformina

Semaglutide non ha modificato l'esposizione totale o la C_{max} della metformina dopo la somministrazione di 500 mg due volte al giorno nell'arco di 3,5 giorni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci quando sono trattate con semaglutide (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati relativi all'uso di semaglutide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Pertanto, semaglutide non deve essere usato durante la gravidanza. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, l'assunzione di semaglutide deve essere interrotta. In considerazione della sua lunga emivita, semaglutide deve essere interrotto almeno 2 mesi prima di pianificare una gravidanza (vedere paragrafo 5.2).

Allattamento

In femmine di ratto che allattavano, semaglutide è stato escreto nel latte materno. Poiché non è possibile escludere il rischio per un bambino allattato al seno, semaglutide non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di semaglutide sulla fertilità umana è sconosciuto. Semaglutide non ha alterato la fertilità maschile nei ratti. Nelle femmine di ratto, si sono osservati un aumento della durata dell'estro e una lieve riduzione del numero di ovulazioni a dosi associate a un calo ponderale della madre (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Semaglutide non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è possibile sperimentare capogiri soprattutto durante il periodo di aumento della dose (vedere paragrafo 4.8). In caso di capogiri, occorre prestare attenzione durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

Pazienti con diabete di tipo 2

Se semaglutide viene usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina, occorre raccomandare ai pazienti di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di ipoglicemia durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza durante il trattamento con semaglutide nella sperimentazione clinica di fase 3 in MASH (studio ESSENCE, vedere il paragrafo 5.1) riguardavano patologie gastrointestinali, tra cui nausea (36,1%), diarrea (26,8%), stipsi (22,1%), vomito (18,5%) e stanchezza (vedere il paragrafo 'Descrizione delle reazioni avverse selezionate').

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 2 sono elencate le reazioni avverse individuate con semaglutide. Le frequenze presentate sono le più elevate nei casi in cui si è osservata una differenza nella segnalazione tra lo studio clinico di fase 3 in MASH (studio ESSENCE, vedere paragrafo 5.1), studi di fase 3a per la gestione del peso (STEP 1-4) e segnalazioni post-marketing.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Reazioni avverse

Classificazione per organi e sistemi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 ^a				
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^{a,b}	Capogiro ^b Disestesia ^{a,c} Disgeusia ^{b,c}				
Patologie dell'occhio		Retinopatia diabetica in pazienti con			Neuropatia ottica ischemica	

Classificazione per organi e sistemi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
		diabete di tipo 2 ^a			anterior e non arteritica (NAION) ^{a,d}	
Patologie cardiache		Ipotensione	Ipotensione ortostatica Frequenza cardiaca aumentata ^{a,c}			
Patologie gastrointestinali	Vomito ^{a,b} Diarrea ^{a,b} Stipsi ^{a,b} Nausea ^{a,b} Dolore addominale ^{b,c}	Gastrite ^{b,c} Malattia da reflusso gastroesofageo ^b Dispepsia ^b Eruttazione ^b Flatulenza ^b Distensione addominale ^b Svuotamento gastrico ritardato Gastroenterite Lipasi aumentata ^c	Pancreatite acuta ^a Amilasi aumentata ^c			Ostruzione intestinale ^{c,d,e}
Patologie epatobiliari		Colelitiasi ^a				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Perdita di capelli ^a		Angioedema		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza ^{b,c}	Reazioni in sede di iniezione ^c				

a) Vedere di seguito “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”

b) Osservate principalmente nel periodo di aumento della dose

c) Termini preferiti raggruppati

d) Da segnalazioni post-marketing con altri prodotti a base di semaglutide immessi sul mercato

e) Termine raggruppatto che comprende i PT: ostruzione intestinale, ileo, ostruzione dell'intestino tenue

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse gastrointestinali

Gli eventi sono stati segnalati più frequentemente durante l'aumento della dose. Nello studio ESSENCE si sono verificati: nausea nel 36,1% dei pazienti se trattati con semaglutide (12,4% per il placebo), diarrea nel 26,8% (12,2% per il placebo) e vomito nel 18,5% (5,6% per il placebo). La maggior parte degli eventi è stata di severità da lieve a moderata e di breve durata. Si è verificata stipsi nel 22,1% dei pazienti trattati con semaglutide (7,8% per il placebo) ed è stata di entità da lieve a moderata e di durata maggiore.

Nello studio ESSENCE gli eventi gastrointestinali hanno portato all'interruzione permanente del trattamento nell'1,6% dei pazienti trattati con semaglutide.

Negli studi di fase 3a sulla gestione del peso con semaglutide 2,4 mg, durante il periodo di sperimentazione di 68 settimane si sono verificati: nausea nel 43,9% dei pazienti se trattati con semaglutide (16,1% per il placebo), diarrea nel 29,7% (15,9% per il placebo) e vomito nel 24,5% (6,3% per il placebo). La maggior parte degli eventi è stata di severità da lieve a moderata e di breve durata. Si è verificata stipsi nel 24,2% dei pazienti trattati con semaglutide (11,1% per il placebo) ed è stata di entità da lieve a moderata e di durata maggiore. Nei pazienti trattati con semaglutide, la durata mediana della nausea è stata di 8 giorni, del vomito 2 giorni, della diarrea 3 giorni e della stipsi 47 giorni.

In base ai dati degli studi di fase 3a sulla gestione del peso con semaglutide 2,4 mg, i pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m²) possono manifestare più effetti gastrointestinali se trattati con semaglutide.

I pazienti affetti da gastroparesi possono manifestare effetti gastrointestinali più gravi o severi quando trattati con semaglutide.

Pancreatite acuta

La frequenza di eventi di pancreatite acuta segnalata nello studio ESSENCE è stata dello 0,4% per semaglutide e dello 0,5% per il placebo.

La frequenza di eventi di pancreatite acuta confermata segnalata negli studi clinici di fase 3a sulla gestione del peso con semaglutide 2,4 mg è stata rispettivamente dello 0,2% per semaglutide e $< 0,1\%$ per il placebo. Nel SELECT, lo studio clinico sugli esiti cardiovascolari, la frequenza di pancreatite acuta confermata è stata dello 0,2% per semaglutide e dello 0,3% per il placebo.

Calcolosi biliare acuta/Colelitiasi

Nello studio ESSENCE, la colelitiasi è stata segnalata nell'1,4% dei pazienti trattati con semaglutide e nello 0,8% dei pazienti trattati con placebo.

Negli studi di fase 3a sulla gestione del peso con semaglutide 2,4 mg, la colelitiasi è stata segnalata nell'1,6% e ha portato a colecistite nello 0,6% dei pazienti trattati con semaglutide. La colelitiasi e la colecistite sono state segnalate, rispettivamente, nell'1,1% e nello 0,3% dei pazienti trattati con placebo.

Cefalea

Nello studio ESSENCE, la cefalea è stata segnalata nell'8% dei pazienti trattati con semaglutide e nel 6,3% dei pazienti trattati con placebo.

Negli studi di fase 3a sulla gestione del peso con semaglutide 2,4 mg, la cefalea è stata segnalata nel 12,8% dei pazienti trattati con semaglutide e nell'8,7% dei pazienti trattati con placebo.

Perdita di capelli

Nello studio ESSENCE, la perdita di capelli è stata segnalata nell'1,6% dei pazienti trattati con semaglutide e nello 0,5% dei pazienti trattati con placebo.

Negli studi di fase 3a sulla gestione del peso con semaglutide 2,4 mg, la perdita di capelli è stata segnalata nel 2,5% dei pazienti trattati con semaglutide e nell'1% dei pazienti trattati con placebo. Gli eventi sono stati prevalentemente di severità lieve e la maggior parte dei pazienti ha recuperato durante il trattamento continuato. La perdita di capelli è stata riportata più frequentemente nei pazienti con una maggiore perdita di peso ($\geq 20\%$).

Frequenza cardiaca aumentata

Nello studio ESSENCE, alla settimana 72 è stato osservato un aumento medio di 2 battiti al minuto (bpm) da una media basale di 75 bpm nei pazienti trattati con semaglutide. Le percentuali di pazienti con un aumento massimo dal basale di ≥ 10 bpm in qualsiasi momento durante il periodo di trattamento attivo sono state del 43,3% nel gruppo semaglutide 2,4 mg rispetto al 50,4% nel gruppo placebo.

Negli studi di fase 3a sulla gestione del peso con semaglutide 2,4 mg, è stato osservato un aumento medio di 3 bpm da una media basale di 72 bpm nei pazienti trattati con semaglutide. Le percentuali di soggetti con un aumento delle pulsazioni dal basale di ≥ 10 bpm in qualsiasi momento durante il periodo di trattamento attivo sono state del 67% nel gruppo semaglutide rispetto al 50,1% nel gruppo placebo.

Immunogenicità

In linea con le potenziali proprietà immunogene dei medicinali contenenti proteine o peptidi, i pazienti possono sviluppare anticorpi a seguito del trattamento con semaglutide. Nello studio ESSENCE, la percentuale di pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-semaglutide in qualsiasi momento dopo il basale è stata bassa (0,4%).

Negli studi di fase 3a sulla gestione del peso con semaglutide 2,4 mg, la percentuale di pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-semaglutide in qualsiasi momento dopo il basale è stata bassa (2,9%) e in nessun paziente sono stati riscontrati anticorpi neutralizzanti anti-semaglutide o anticorpi anti-semaglutide con effetto neutralizzante del GLP-1 endogeno alla fine dello studio. Durante il trattamento, alte concentrazioni di semaglutide potrebbero aver diminuito la sensibilità dei saggi, pertanto non si può escludere il rischio di falsi negativi. Tuttavia, nei soggetti risultati positivi agli anticorpi durante e dopo il trattamento, la presenza di anticorpi è stata transitoria e senza un apparente impatto sull'efficacia e la sicurezza.

Disestesia

Nello studio ESSENCE, eventi correlati a un quadro clinico di alterata sensibilità cutanea come parestesia, iperestesia, dolore cutaneo, pelle sensibile, disestesia e sensazione di bruciore cutaneo sono stati segnalati nel 2,9% dei pazienti trattati con semaglutide e nell'1,5% dei pazienti trattati con placebo.

Negli studi di fase 3a sulla gestione del peso con semaglutide 2,4 mg, eventi correlati a un quadro clinico di alterata sensibilità cutanea sono stati segnalati nel 2,1% dei pazienti trattati con semaglutide 2,4 mg e nell'1,2% dei pazienti trattati con placebo.

In entrambi i programmi di sviluppo clinico, gli eventi sono stati di severità da lieve a moderata e la maggior parte dei pazienti si è ripresa durante il trattamento continuato.

Ipoglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2

Nello studio ESSENCE, è stata osservata ipoglicemia clinicamente significativa ($< 3,0$ mmol/L) nel 6,1% (0,068 eventi/paziente anno) dei pazienti trattati con semaglutide rispetto al 5%

(0,12 eventi/paziente anno) dei pazienti trattati con placebo. Ipoglicemia severa (con necessità di assistenza esterna per la risoluzione) è stata segnalata con semaglutide nel 2,2% dei pazienti (0,015 eventi/paziente anno) e con placebo nello 0,5% dei pazienti (0,003 eventi/paziente all'anno).

In uno studio di fase 3a su adulti con sovrappeso o obesità affetti da diabete di tipo 2 (STEP 2), è stata osservata ipoglicemia clinicamente significativa nel 6,2% (0,1 eventi/paziente anno) dei soggetti trattati con semaglutide rispetto al 2,5% (0,03 eventi/paziente anno) dei soggetti trattati con placebo.

L'ipoglicemia con semaglutide è stata osservata sia con, sia senza, l'uso concomitante di sulfonilurea. Un episodio (0,2% dei soggetti, 0,002 eventi/paziente anno) è stato segnalato come severo in un soggetto non trattato contemporaneamente con una sulfonilurea. Il rischio di ipoglicemia è risultato aumentato quando semaglutide è stato utilizzato con una sulfonilurea.

Retinopatia diabetica in pazienti con diabete di tipo 2

Uno studio clinico della durata di 2 anni ha valutato il trattamento semaglutide 0,5 mg e 1 mg rispetto al placebo in 3 297 pazienti con diabete di tipo 2, ad alto rischio cardiovascolare, con diabete di lunga durata e glicemia scarsamente controllata. In questo studio, gli eventi convalidati come complicazioni della retinopatia diabetica si sono verificati in un numero maggiore di pazienti trattati con semaglutide

(3%) rispetto al placebo (1,8%). Questo è stato osservato nei pazienti trattati con insulina, affetti da retinopatia diabetica accertata. La differenza nel trattamento compariva precocemente e persisteva durante tutto lo studio.

Nello studio ESSENCE, i disturbi alla retina sono stati riportati dal 3,1% dei pazienti trattati con semaglutide e dal 4,1% dei pazienti trattati con placebo. Pochi pazienti hanno riferito retinopatia diabetica (rispettivamente 1,1% e 1,4%).

In uno studio di fase 3a su adulti con sovrappeso o obesità affetti da diabete di tipo 2 (STEP 2), i disturbi alla retina sono stati riportati dal 6,9% dei pazienti trattati con semaglutide 2,4 mg, dal 6,2% dei pazienti trattati con semaglutide 1 mg e dal 4,2% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte degli eventi sono stati riportati come retinopatia diabetica (rispettivamente nel 4%, 2,7% e 2,7%) e retinopatia non proliferativa (rispettivamente nello 0,7%, 0% e 0%).

Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION)

I risultati di diversi grandi studi epidemiologici suggeriscono che l'esposizione a semaglutide in adulti con diabete di tipo 2 è associata a un aumento di circa due volte del rischio relativo di sviluppare NAION, corrispondente a circa un caso aggiuntivo ogni 10 000 pazienti per anno di trattamento.

Popolazione pediatrica

Semaglutide non è stato studiato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni con MASH.

In uno studio clinico condotto in adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con obesità o sovrappeso con almeno una comorbilità correlata al peso, 133 pazienti sono stati esposti a semaglutide. La durata dello studio clinico è stata di 68 settimane.

Nel complesso, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse negli adolescenti sono state paragonabili a quelle osservate nella popolazione adulta. La colelitiasi si è verificata nel 3,8% dei pazienti trattati con semaglutide e nello 0% dei pazienti trattati con placebo.

Non sono stati riscontrati effetti sulla crescita o sullo sviluppo puberale dopo 68 settimane di trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con semaglutide può essere associato a disturbi gastrointestinali che potrebbero portare alla disidratazione. In caso di sovradosaggio i parametri clinici del paziente devono essere monitorati e deve essere iniziato un adeguato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati per il diabete, analoghi del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1), codice ATC: A10BJ06

Meccanismo d'azione

Semaglutide è un analogo del GLP-1, con un'omologia di sequenza del 94% rispetto al GLP-1 umano. Semaglutide agisce da agonista del recettore del GLP-1 e si lega selettivamente al recettore del GLP-1, il bersaglio del GLP-1 nativo, attivandolo. I recettori del GLP-1 sono ampiamente distribuiti in tutto

l'organismo (ad es. pancreas, reni, cervello, cuore, sistema vascolare, sistema immunitario e polmoni); tuttavia, non sono stati rilevati sulle cellule epatiche.

Il meccanismo d'azione specifico per il fegato è multifattoriale e si ritiene che sia mediato dal miglioramento dei fattori metabolici, come calo ponderale, migliorato metabolismo del glucosio e dei lipidi e riduzione dell'infiammazione. Semaglutide influisce sui pathway genici sia dell'infiammazione che della fibrosi, modificando di conseguenza positivamente il pattern proteomico di un individuo con MASH. Inoltre, semaglutide riduce l'accumulo di grasso nel fegato.

Semaglutide riduce il peso corporeo grazie a una diminuzione dell'appetito, con un conseguente minore apporto calorico. Inoltre, semaglutide riduce la preferenza per gli alimenti ad alto contenuto di grassi.

Semaglutide riduce anche la glicemia in modo glucosio-dipendente, stimolando la secrezione di insulina e riducendo la secrezione di glucagone quando i livelli di glicemia sono elevati. Il meccanismo ipoglicemizzante è dovuto anche a un lieve ritardo nello svuotamento gastrico nella prima fase postprandiale. Durante l'ipoglicemia, semaglutide riduce la secrezione di insulina e non ostacola quella di glucagone.

Semaglutide ha un effetto benefico sui livelli lipidici nel sangue e determina un calo della pressione arteriosa sistolica e una riduzione dell'infiammazione. Inoltre, gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato che semaglutide attenua lo sviluppo di aterosclerosi ed esercita un'azione antinfiammatoria sul sistema cardiovascolare.

Effetti farmacodinamici

Attività di malattia della MASH

Semaglutide migliora le componenti dell'attività di malattia della MASH riducendo la steatosi, l'infiammazione ed il rigonfiamento degenerativo degli epatociti ("ballooning") evidenziate all'esame istologico. Inoltre, semaglutide riduce la steatosi epatica valutata mediante elastografia transitoria (TE) con CAP (*Controlled Attenuation Parameter*) e Risonanza Magnetica basata sulla Frazione di Grasso Derivata dalla Densità Protonica (*Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction - MRI-PDFF*).

Sono stati osservati anche miglioramenti dei livelli di alanina transaminasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST).

Fibrosi epatica

Semaglutide riduce la rigidità epatica valutata mediante TE e abbassa il punteggio ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*) e i livelli di un biomarcatore, il procollagene di tipo III propeptide (Pro-C3).

Lipidi a digiuno

Rispetto al placebo, semaglutide ha ridotto la concentrazione di trigliceridi a digiuno del 17% e ha migliorato la concentrazione di HDL del 4,7%.

Sensibilità a glucosio e insulina

Nei pazienti con MASH e diabete di tipo 2, semaglutide ha ridotto l'HbA1c del -1,1% rispetto al placebo (0%).

Nei pazienti con MASH non affetti da diabete di tipo 2, la riduzione stimata nella valutazione del modello di omeostasi per la resistenza insulinica (*homeostasis model assessment of insulin resistance - HOMA-IR*) è stata maggiore con semaglutide (-32,5%) rispetto al placebo (-0,5%).

Secrezione di insulina e di glucagone glucosio-dipendente

Semaglutide ha ridotto i livelli elevati di glicemia stimolando la secrezione di insulina e riducendo la secrezione di glucagone in modo glucosio-dipendente. Con semaglutide, il tasso di secrezione di insulina nei pazienti con diabete di tipo 2 è risultato sovrapponibile a quello dei soggetti sani.

Durante l'ipoglicemia indotta, semaglutide non ha alterato le risposte contro-regolatorie di aumento di glucagone e non ha compromesso la riduzione del C-peptide nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto al placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di semaglutide sono state valutate in uno studio di fase 3 (ESSENCE) in pazienti adulti con MASH e F2 o F3.

ESSENCE è uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli della durata di 240 settimane. I pazienti arruolati presentavano una biopsia epatica basale o recente con evidenza di malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) clinicamente significativa, definita come MASH con F2 o F3, e un NAS score (attività di steatosi epatica non alcolica) ≥ 4 con un punteggio di 1 o più per steatosi, infiammazione lobulare e rigonfiamento degli epatociti. La determinazione dell'efficacia si è basata sull'effetto di semaglutide sulla risoluzione della steatoepatite (definita come NAS score di 0-1 per infiammazione, 0 per rigonfiamento degli epatociti, e qualsiasi valore per steatosi [secondo NASH CRN]), senza peggioramento della fibrosi epatica (con fibrosi classificata da 0 a 4 sulla scala NASH CRN per la fibrosi) e sul miglioramento di almeno uno stadio della fibrosi epatica (definito come miglioramento ≥ 1 grado sulla scala NASH CRN per la fibrosi) senza peggioramento della steatoepatite (definita come assenza di aumento del NAS score per rigonfiamento degli epatociti, infiammazione o steatosi rispetto al basale), alle biopsie epatiche post-basali eseguite a 72 settimane.

Nell'analisi ad interim alla settimana 72 è stato incluso un totale di 800 pazienti, randomizzati in rapporto 2:1 a semaglutide (534 pazienti) o placebo (266 pazienti). Di questi, il 31,3% presentava MASH e F2, mentre il 68,8% presentava MASH e F3, secondo la valutazione al basale. L'età media era di 56 anni e il 25,3% aveva un'età superiore a 65 anni; il 57,1% era di sesso femminile. L'IMC medio era di 34,6 kg/m²; il 6,6% aveva un IMC < 25 e il 72,8% un IMC ≥ 30 , mentre il 55,9% era affetto da diabete di tipo 2. Il valore basale per la rigidità epatica valutata mediante TE (media geom.) era di 11,5 kPa, per il punteggio ELF (mediana) di 9,9, per FIB-4 (mediana) di 1,6, per ALT (media geom.) di 56,8 unità/L e per AST (media geom.) di 46,6 unità/L.

Alla settimana 72, semaglutide è risultato superiore al placebo nell'indurre la risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi epatica, nell'indurre un miglioramento della fibrosi epatica senza peggioramento della steatoepatite, nonché nella risoluzione della steatoepatite con miglioramento della fibrosi epatica (vedere Tabella 3). Il trattamento con semaglutide ha inoltre determinato una perdita di peso superiore e sostenuta rispetto al placebo e miglioramenti agli esami epatici non invasivi alla settimana 72 (vedere Tabella 3).

L'efficacia è stata osservata indipendentemente da età, sesso, popolazione ed etnia, nonché da stadio della fibrosi al basale, funzionalità epatica, IMC, presenza di diabete di tipo 2 e livello di funzionalità renale.

Tabella 3 ESSENCE. Risultati alla settimana 72

	semaglutide 2,4 mg	placebo
Serie di analisi completa (N)	534	266
Risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi epatica¹		
Percentuale (%) di responder ²	62,9	34,3
Differenza (punti %) rispetto al placebo ³ [IC al 95%]	28,6 [21,1; 36,2]*	-
Miglioramento della fibrosi epatica senza peggioramento della steatoepatite⁴		
Percentuale (%) di responder ²	36,8	22,4
Differenza (punti %) rispetto al placebo ³ [IC al 95%]	14,4 [7,5; 21,3]*	-
Risoluzione della steatoepatite e miglioramento della fibrosi epatica⁵		
Percentuale (%) di responder ²	32,7	16,1

	semaglutide 2,4 mg	placebo
Differenza (punti %) rispetto al placebo ³ [IC al 95%]	16,5 [10,2; 22,8]*	-
Peso corporeo		
Basale (kg)	95,4	97,6
Variazione (%) rispetto al basale ⁶	-10,5	-2,0
Differenza (punti %) rispetto al placebo ⁶ [IC al 95%]	-8,5 [-9,5; -7,4]*	-
Rigidità epatica valutata mediante TE		
Numero di pazienti al basale ⁷	417	216
Basale (kPa) ⁸	11,5	11,6
Variazione (%) rispetto al basale ⁶	-31,1	-13,5
Differenza relativa (%) rispetto al placebo ⁶ [IC al 95%]	-20,4 [-25,9; -14,4]	-
Punteggio ELF		
Basale	10,0	10,0
Variazione rispetto al basale ⁶	-0,57	0,01
Differenza rispetto al placebo ⁶ [IC al 95%]	-0,57 [-0,68; -0,47]	-
ALT		
Basale (unità/L) ⁸	57,1	56,4
Variazione (%) rispetto al basale ⁶	-52,1	-22,2
Differenza relativa (%) rispetto al placebo ⁶ [IC al 95%]	-38,5 [-43,4; -33,1]	-
AST		
Basale (unità/L) ⁸	46,9	45,9
Variazione (%) rispetto al basale ⁶	-44,9	-17,1
Differenza relativa (%) rispetto al placebo ⁶ [IC al 95%]	-33,5 [-37,9; -28,9]	-

ALT: alanina transaminasi, AST: aspartato aminotransferasi, ELF: enhanced liver fibrosis; TE: elastografia transiente

* $p < 0,0001$ (bilaterale, non corretto) per la superiorità.

¹ La risoluzione della steatoepatite è definita come un punteggio di attività della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) pari a 0-1 per infiammazione, 0 per rigonfiamento degli epatociti e qualsiasi valore per steatosi (secondo la Clinical Research Network sulla steatoepatite non alcolica [NASH CRN]). La fibrosi è classificata sulla scala NASH CRN per la fibrosi da 0 a 4.

² Le osservazioni mancanti sono state ottenute mediante imputazione multipla (MI) basata su un riferimento incondizionato.

³ Stima effettuata mediante test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per stato di diabete al basale e stato di fibrosi al basale.

⁴ Il miglioramento della fibrosi è definito come un miglioramento di grado ≥ 1 sulla scala NASH CRN per la fibrosi. L'assenza di peggioramento della steatoepatite è definita come nessun aumento del NAS score per rigonfiamento degli epatociti, infiammazione o steatosi rispetto al basale.

⁵ La risoluzione della steatoepatite è definita come NAS di 0-1 per infiammazione, 0 per rigonfiamento degli epatociti e qualsiasi valore per steatosi (secondo NASH CRN). Il miglioramento della fibrosi è definito come un miglioramento di grado ≥ 1 sulla scala NASH CRN per la fibrosi.

⁶ Stima effettuata utilizzando un modello ANCOVA con imputazione multipla basata su un riferimento incondizionato.

⁷ Pazienti provenienti da centri con apparecchiature disponibili.

⁸ Media geometrica.

Sicurezza cardiovascolare

Sulla base dei risultati dello studio SELECT, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, guidato dagli eventi, che ha coinvolto 17.604 pazienti con malattia cardiovascolare accertata e $IMC \geq 27$ kg/m², non vi è alcun segno di problemi di sicurezza cardiovascolare con un hazard ratio (HR) di 0,80 [0,72; 0,90] [95% CI], per eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE), definiti come

endpoint composito costituito da morte cardiovascolare (compresa la causa di morte indeterminata), infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. Ciascuna componente ha contribuito alla riduzione dei MACE.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kayshild in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della MASH (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Rispetto al GLP-1 nativo, semaglutide ha un'emivita prolungata di circa 1 settimana, il che lo rende idoneo alla somministrazione per via sottocutanea una volta alla settimana. Il meccanismo principale di protrazione è il legame all'albumina, che determina una riduzione della clearance renale e la protezione dalla degradazione metabolica. Inoltre, semaglutide è stabilizzato contro la degradazione dovuta all'enzima DPP-4.

Assorbimento

La concentrazione media di semaglutide allo steady state dopo la somministrazione sottocutanea della dose di mantenimento di semaglutide era di circa 80 nmol/L nei pazienti con MASH e F2 o F3 sulla base dei dati di uno studio di fase 3a, dove il 90% dei pazienti presentava concentrazioni medie tra 52 nmol/L e 122 nmol/L. L'esposizione allo steady state di semaglutide è aumentata proporzionalmente con dosi da 0,25 mg fino a 2,4 mg una volta alla settimana. L'esposizione allo steady state è risultata stabile nel tempo, come valutato fino alla settimana 72. Un'esposizione simile è stata ottenuta con la somministrazione sottocutanea di semaglutide nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. La biodisponibilità assoluta di semaglutide è stata dell'89%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio di semaglutide dopo la somministrazione sottocutanea in pazienti con MASH e F2 o F3 è stato di circa 13,7 L. Semaglutide si è legato ampiamente all'albumina plasmatica (> 99%).

Biotrasformazione

Prima dell'escrezione, semaglutide viene ampiamente metabolizzato mediante la scissione proteolitica della base peptidica e la successiva beta-ossidazione della catena laterale degli acidi grassi. L'enzima endopeptidasi neutra (NEP) è stato identificato come uno degli enzimi metabolici attivi.

Eliminazione

Le principali vie di escrezione del materiale correlato a semaglutide sono le urine e le feci. Circa il 3% della dose assorbita è stato escreto nelle urine come semaglutide intatto.

La clearance di semaglutide in pazienti con MASH e F2 o F3 è stata di circa 0,05 L/h. Con un'emivita di eliminazione di circa 1 settimana, semaglutide sarà presente nella circolazione per circa 7 settimane dopo l'ultima dose di 2,4 mg.

Popolazioni speciali

Anziani

L'età non ha mostrato di avere effetti sulla farmacocinetica di semaglutide sulla base di dati provenienti dagli studi di fase 2 e fase 3 condotti su pazienti di 18-80 anni di età.

Sesso, popolazione e origine etnica

Il sesso (494 femmine, 326 maschi), la popolazione (bianca e altro: 641 pazienti; asiatica: 179 pazienti) e l'origine etnica (ispanici o latini: 137 pazienti; non ispanici o non latini: 683 pazienti) non hanno avuto effetti sulla farmacocinetica di semaglutide sulla base di dati provenienti dagli studi di fase 2 e fase 3.

Peso corporeo

Il peso corporeo ha influito sull'esposizione di semaglutide. Un peso corporeo maggiore è stato associato a un'esposizione minore; una differenza del 20% nel peso corporeo tra gli individui determinerà una differenza del 19% circa nell'esposizione. La dose settimanale di 2,4 mg di semaglutide ha fornito un'adeguata esposizione sistemica nella fascia di peso corporeo di 42,7-206 kg.

Compromissione renale

La compromissione renale non ha influito sulla farmacocinetica di semaglutide in modo clinicamente rilevante. Questo è stato mostrato con una dose singola di 0,5 mg di semaglutide per pazienti con gradi diversi di compromissione renale (lieve, moderata, severa o pazienti dializzati) rispetto a soggetti con una funzionalità renale normale. Questo è stato dimostrato anche per i pazienti con MASH e compromissione renale da lieve a moderata in base ai dati provenienti dagli studi di fase 2 e fase 3.

Compromissione epatica

La compromissione epatica non ha influito sull'esposizione di semaglutide. La farmacocinetica di semaglutide è stata valutata in pazienti con gradi diversi di compromissione epatica (lieve [Child-Pugh A], moderata [Child-Pugh B], severa [Child-Pugh C]) e confrontata con pazienti con funzionalità epatica normale in uno studio con una dose singola di 0,5 mg di semaglutide.

Fibrosi epatica

Lo stadio della fibrosi epatica (da F1 a F4c) non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di semaglutide in base ai dati provenienti dagli studi di fase 2 e fase 3.

Diabete

Il diabete di tipo 2 non ha influito sull'esposizione di semaglutide in base ai dati provenienti dagli studi di fase 2 e fase 3.

Immunogenicità

Lo sviluppo di anticorpi anti-semaglutide durante il trattamento con semaglutide si è verificato raramente (vedere paragrafo 4.8) e la risposta non sembrava influenzare la farmacocinetica di semaglutide.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di semaglutide nei bambini e negli adolescenti con MASH di età inferiore ai 18 anni non sono state studiate.

Le proprietà farmacocinetiche per semaglutide sono state valutate in uno studio clinico per pazienti adolescenti con obesità o sovrappeso e con almeno una comorbilità correlata al peso di età compresa tra 12 e < 18 anni (124 pazienti, peso corporeo 61,6-211,9 kg). L'esposizione a semaglutide negli adolescenti era simile a quella degli adulti con obesità o sovrappeso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

I tumori benigni delle cellule C tiroidee osservati nei roditori sono un effetto di classe degli agonisti del recettore del GLP-1. Negli studi di carcinogenicità a 2 anni condotti su ratti e topi, semaglutide ha causato tumori benigni delle cellule C tiroidee a esposizioni clinicamente rilevanti. Non sono stati osservati altri tumori correlati al trattamento. I tumori delle cellule C dei roditori sono causati da un meccanismo non genotossico, mediato dal recettore specifico del GLP-1, a cui i roditori sono particolarmente sensibili. La rilevanza per gli esseri umani è considerata bassa, ma non può essere completamente esclusa.

Negli studi di fertilità condotti sui ratti, semaglutide non ha alterato le prestazioni di accoppiamento o la fertilità maschile. Nelle femmine di ratto, sono stati osservati un aumento della durata dell'estro e una lieve riduzione dei corpi lutei (ovulazioni) a dosi associate a un calo ponderale della madre.

Negli studi di sviluppo embrio-fetale condotti sui ratti, semaglutide ha causato embriotossicità al di sotto di esposizioni clinicamente rilevanti. Semaglutide ha causato riduzioni marcate del peso corporeo della madre e riduzioni della sopravvivenza e della crescita embrionali. Nei feti sono state osservate importanti malformazioni scheletriche e viscerali, compresi effetti sulle ossa lunghe, le coste, le vertebre, la coda, i vasi sanguigni e i ventricoli cerebrali. Le valutazioni meccanicistiche hanno indicato che l'embriotossicità comportava una compromissione, mediata dal recettore del GLP-1, dell'apporto di nutrienti all'embrione attraverso il sacco vitellino dei ratti. In considerazione delle differenze di specie nell'anatomia e nella funzione del sacco vitellino e in considerazione della mancanza di espressione del recettore del GLP-1 nel sacco vitellino di primati non umani, questo meccanismo è considerato di rilevanza improbabile per gli esseri umani. Tuttavia, un effetto diretto di semaglutide sul feto non può essere escluso.

Negli studi di tossicità dello sviluppo condotti in conigli e scimmie cynomolgus, sono state osservate una maggiore perdita di gravidanza e un'incidenza lievemente aumentata di anomalie fetali a esposizioni clinicamente rilevanti. I risultati sono compatibili con il calo ponderale marcato della madre, fino al 16%. Non è noto se questi effetti siano correlati a un minore consumo di cibo della madre come conseguenza diretta del GLP-1.

La crescita e lo sviluppo postnatale sono stati valutati in scimmie cynomolgus. I neonati erano lievemente più piccoli al momento del parto ma si sono ripresi durante il periodo di allattamento.

Nei ratti giovani, semaglutide ha causato un ritardo della maturazione sessuale sia nei maschi sia nelle femmine. Questi ritardi non hanno alterato la fertilità o la capacità riproduttiva dei due sessi o la capacità delle femmine di mantenere la gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fosfato disodico diidrato

Glicole propilenico

Fenolo

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'utilizzo: 3 anni.

Dopo il primo utilizzo: 6 settimane. Conservare a temperatura inferiore a 30°C o in frigorifero (2°C – 8°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Conservare lontano dagli elementi refrigeranti.
Non congelare.

Tenere il cappuccio della penna inserito quando non è in uso per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo il primo utilizzo del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia di vetro (vetro di tipo I) da 1,5 mL o 3 mL chiusa a un'estremità con uno stantuffo di gomma (clorobutile) e all'altra estremità con un cappuccio in alluminio con inserito uno strato di gomma laminata (bromobutile/polisoprene). La cartuccia è assemblata in una penna preriempita monouso realizzata in polipropilene, poliossimetilene, policarbonato e acrilonitrile butadiene stirene.

Confezione da 1 penna preriempita e 4 aghi monouso NovoFine Plus.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Kayshild non deve essere utilizzato se la soluzione non appare limpida e incolore.
La penna non deve essere usata se è stata congelata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La penna è multiuso. Contiene quattro (4) dosi. Dopo aver iniettato le 4 dosi, nella penna potrebbe rimanere ancora della soluzione, anche se la somministrazione è avvenuta in modo corretto. Qualsiasi soluzione rimasta non è sufficiente per una dose e la penna deve essere smaltita.

I pazienti devono essere avvertiti di smaltire l'ago per iniezione dopo ogni iniezione in conformità con i requisiti locali e di conservare la penna Kayshild senza un ago di iniezione inserito. Questo può prevenire l'ostruzione degli aghi, la contaminazione, l'infezione, la perdita di soluzione e un dosaggio errato.

La penna deve essere usata da una sola persona.

Kayshild può essere somministrato con aghi monouso 30G, 31G e 32G, di lunghezza fino a 8 mm.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2019/001

EU/1/26/2019/002

EU/1/26/2019/003

EU/1/26/2019/004

EU/1/26/2019/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé 1
DK-4400 Kalundborg
Danimarca

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia Post-autorizzazione (PAES): NN9931-4553 (ESSENCE) Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di semaglutide negli adulti affetti da steatosi epatica associata a disfunzione metabolica non cirrotica (MASH) con fibrosi epatica da moderata ad avanzata (stadi di fibrosi da F2 a F3), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio NN9931-4553 (ESSENCE), uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo.	31 Dic 2029

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kayshild 0,25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
semaglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna penna preriempita contiene 1 mg di semaglutide in 1,5 mL (0,68 mg/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfato disodico diidrato, glicole propilenico, fenolo, acido cloridrico/ sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

FlexTouch

1 penna e 4 aghi monouso (1 penna = 4 dosi)

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

uso sottocutaneo
una volta alla settimana

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Utilizzare Kayshild una volta alla settimana

Scrivere il giorno della settimana in cui si sceglie di eseguire l'iniezione

Ho eseguito l'iniezione della mia dose settimanale nelle seguenti date

Aprire qui

Sollevarlo qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Non conservare la penna con un ago inserito.
La penna deve essere utilizzata da una sola persona.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Dopo il primo utilizzo della penna, conservare a temperatura inferiore a 30°C o in frigorifero. Non congelare.
Tenere il cappuccio della penna inserito per proteggere il medicinale dalla luce.
Gettare la penna 6 settimane dopo il primo utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2019/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kayshild 0,25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

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

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Usò sottocutaneo
una volta alla settimana

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,5 mL
(4 dosi)

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kayshild 0,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
semaglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna penna preriempita contiene 2 mg di semaglutide in 3 mL (0,68 mg/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfato disodico diidrato, glicole propilenico, fenolo, acido cloridrico/ sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

FlexTouch

1 penna e 4 aghi monouso (1 penna = 4 dosi)

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

uso sottocutaneo
una volta alla settimana

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Utilizzare Kayshild una volta alla settimana

Scrivere il giorno della settimana in cui si sceglie di eseguire l'iniezione

Ho eseguito l'iniezione della mia dose settimanale nelle seguenti date

Aprire qui

Sollevare qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Non conservare la penna con un ago inserito.
La penna deve essere utilizzata da una sola persona.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Dopo il primo utilizzo della penna, conservare a temperatura inferiore a 30°C o in frigorifero. Non congelare.
Tenere il cappuccio della penna inserito per proteggere il medicinale dalla luce.
Gettare la penna 6 settimane dopo il primo utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2019/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kayshild 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

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

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Usò sottocutaneo
una volta alla settimana

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL
(4 dosi)

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kayshild 1 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
semaglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna penna preriempita contiene 4 mg di semaglutide in 3 mL (1,34 mg/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfato disodico diidrato, glicole propilenico, fenolo, acido cloridrico/ sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

FlexTouch

1 penna e 4 aghi monouso (1 penna = 4 dosi)

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

uso sottocutaneo
una volta alla settimana

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Utilizzare Kayshild una volta alla settimana

Scrivere il giorno della settimana in cui si sceglie di eseguire l'iniezione

Ho eseguito l'iniezione della mia dose settimanale nelle seguenti date

Aprire qui

Sollevare qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Non conservare la penna con un ago inserito.
La penna deve essere utilizzata da una sola persona.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Dopo il primo utilizzo della penna, conservare a temperatura inferiore a 30°C o in frigorifero. Non congelare.
Tenere il cappuccio della penna inserito per proteggere il medicinale dalla luce.
Gettare la penna 6 settimane dopo il primo utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2019/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kayshild 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Kayshild 1 mg soluzione iniettabile
FlexTouch
semaglutide
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Usò sottocutaneo
una volta alla settimana

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL
(4 dosi)

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kayshild 1,7 mg soluzione iniettabile in penna preriempita semaglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna penna preriempita contiene 6,8 mg di semaglutide in 3 mL (2,27 mg/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfato disodico diidrato, glicole propilenico, fenolo, acido cloridrico/ sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

FlexTouch

1 penna e 4 aghi monouso (1 penna = 4 dosi)

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

uso sottocutaneo
una volta alla settimana

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Utilizzare Kayshild una volta alla settimana

Scrivere il giorno della settimana in cui si sceglie di eseguire l'iniezione

Ho eseguito l'iniezione della mia dose settimanale nelle seguenti date

Aprire qui

Sollevarlo qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Non conservare la penna con un ago inserito.
La penna deve essere utilizzata da una sola persona.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Dopo il primo utilizzo della penna, conservare a temperatura inferiore a 30°C o in frigorifero. Non congelare.
Tenere il cappuccio della penna inserito per proteggere il medicinale dalla luce.
Gettare la penna 6 settimane dopo il primo utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2019/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kayshild 1,7 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

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

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Usò sottocutaneo
una volta alla settimana

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL
(4 dosi)

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kayshild 2,4 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
semaglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni penna preriempita contiene 9,6 mg di semaglutide in 3 mL (3,2 mg/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfato disodico diidrato, glicole propilenico, fenolo, acido cloridrico/ sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

FlexTouch

1 penna e 4 aghi monouso (1 penna = 4 dosi)

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

uso sottocutaneo
una volta alla settimana

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Utilizzare Kayshild una volta alla settimana

Scrivere il giorno della settimana in cui si sceglie di eseguire l'iniezione

Ho eseguito l'iniezione della mia dose settimanale nelle seguenti date

Aprire qui

Sollevarlo qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Non conservare la penna con un ago inserito.
La penna deve essere utilizzata da una sola persona.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Dopo il primo utilizzo della penna, conservare a temperatura inferiore a 30°C o in frigorifero. Non congelare.
Tenere il cappuccio della penna inserito per proteggere il medicinale dalla luce.
Gettare la penna 6 settimane dopo il primo utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2019/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kayshild 2,4 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Kayshild 2,4 mg soluzione iniettabile
FlexTouch
semaglutide
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Usò sottocutaneo
una volta alla settimana

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL
(4 dosi)

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Kayshild 0,25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Kayshild 0,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Kayshild 1 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Kayshild 1,7 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Kayshild 2,4 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
semaglutide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kayshild e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Kayshild
3. Come usare Kayshild
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kayshild
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kayshild e a cosa serve

Cos'è Kayshild

Kayshild è un medicinale che contiene il principio attivo semaglutide. È usato in combinazione con dieta ed esercizio fisico per il trattamento degli adulti affetti da steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MASH). È utilizzato negli adulti affetti da fibrosi epatica (cicatrizzazione) da moderata ad avanzata senza cirrosi (cicatrizzazione grave e irreversibile). La MASH è una malattia caratterizzata da un accumulo di grasso nel fegato che, che può causare infiammazione, danni al fegato e la formazione di tessuto cicatriziale.

Il principio attivo contenuto in Kayshild, semaglutide, è simile a un ormone naturale chiamato peptide-1 simil-glucagone (GLP-1). Nel fegato riduce il danno epatico probabilmente grazie al miglioramento dei fattori metabolici, quali la perdita di peso, un miglioramento dei livelli di zucchero e di lipidi nel sangue e una diminuzione dell'infiammazione.

2. Cosa deve sapere prima di usare Kayshild

Non usi Kayshild

- se è allergico a semaglutide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Kayshild.

L'uso di Kayshild non è raccomandato se lei:

- ha il diabete di tipo 1,
- ha una funzionalità renale gravemente ridotta,
- ha una funzionalità epatica moderatamente o gravemente ridotta e MASH,
- soffre di grave insufficienza cardiaca,
- ha una malattia oculare diabetica (retinopatia).

L'esperienza sull'uso di Kayshild è limitata nei pazienti:

- di età pari o superiore a 75 anni,
- con funzionalità del fegato moderatamente o severamente ridotta,
- con malattia infiammatoria intestinale,
- con MASH e un indice di massa corporea (IMC) inferiore a 25 kg/m² (o un IMC inferiore a 23 kg/m² per le persone di origine asiatica).

Consulti il medico se una delle suddette condizioni si applica al suo caso.

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico con anestesia, informi il medico del fatto che assume Kayshild.

- **Disidratazione**

Durante il trattamento con Kayshild, può avere nausea, vomito o diarrea. Questi effetti indesiderati possono causare disidratazione (perdita di liquidi). È importante bere molti liquidi per prevenire la disidratazione. Questo è particolarmente importante se ha problemi ai reni. Si rivolga al medico per qualsiasi domanda o dubbio.

- **Infiemmazione del pancreas**

Se ha un dolore grave e persistente nella regione dello stomaco (vedere paragrafo 4), si rivolga immediatamente a un medico perché può essere un segno di un'infiammazione del pancreas (pancreatite acuta).

- **Persone con diabete di tipo 2**

Kayshild non può essere usato come sostituto dell'insulina. Non usi Kayshild in associazione con altri medicinali che contengono agonisti del recettore del GLP-1 (come liraglutide, dulaglutide, exenatide o lixisenatide).

- **Livelli bassi di zucchero nel sangue (ipoglicemia)**

L'assunzione di una sulfonilurea o insulina con Kayshild può aumentare il rischio di avere bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Vedere paragrafo 4 per informazioni sui segni che indicano bassi livelli di zucchero nel sangue. Il medico può chiederle di esaminare i suoi livelli di zucchero nel sangue. Questo aiuterà il medico a decidere se la dose di sulfonilurea o insulina deve essere modificata per ridurre il rischio di bassi livelli di zucchero nel sangue.

- **Retinopatia diabetica (complicazione del diabete che colpisce gli occhi)**

Se ha una retinopatia diabetica e sta usando insulina, questo medicinale può portare ad un peggioramento della vista che può richiedere un trattamento. Il miglioramento rapido nel controllo della glicemia può portare a un temporaneo peggioramento dei disturbi oculari. Informi il medico se soffre di retinopatia diabetica o se manifesta problemi agli occhi durante il trattamento con questo medicinale.

- **Cambiamenti improvvisi nella vista**

Se nota un'improvvisa perdita della vista o un rapido peggioramento della vista durante il trattamento con questo medicinale, contatti immediatamente il medico per un consulto. Ciò potrebbe essere causato da un effetto indesiderato molto raro chiamato neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION) (vedere paragrafo 4: 'Effetti indesiderati gravi'). Il

medico potrebbe raccomandarle un esame oculistico e potrebbe dover interrompere il trattamento con questo medicinale.

- **Pazienti con svuotamento gastrico ritardato (gastroparesi)**

Se soffre di svuotamento gastrico lento (ritardato) (chiamato gastroparesi), l'uso di Kayshild può causare eventi avversi gastrointestinali gravi o molto gravi. Consulti il medico prima di usare Kayshild.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Kayshild non sono state studiate nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni e l'uso di Kayshild non è raccomandato in questa popolazione.

Altri medicinali e Kayshild

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo un medicinale contenente:

- Warfarin o altri medicinali simili assunti per bocca per la riduzione della coagulazione del sangue (anticoagulanti orali). Quando si inizia un trattamento con ad es. warfarin o medicinali simili, potrebbe esserle richiesto un esame del sangue frequente per determinare la capacità di coagulazione del suo sangue.

Gravidanza e allattamento

Questo medicinale non deve essere usato durante la gravidanza perché non è noto se possa recare danno al bambino prima della nascita. Si raccomanda pertanto di usare un metodo contraccettivo durante l'utilizzo di questo medicinale. Se desidera iniziare una gravidanza, deve smettere di usare questo medicinale almeno due mesi prima. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza mentre usa questo medicinale, consulti il suo medico immediatamente, perché il trattamento dovrà essere interrotto.

Non usi questo medicinale se sta allattando al seno perché non è noto se Kayshild passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Kayshild possa alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Alcuni pazienti possono avvertire capogiri quando assumono Kayshild, soprattutto durante i primi 4 mesi di trattamento (vedere paragrafo 4). Se avverte capogiri, presti molta attenzione durante la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari. Se ha bisogno di ulteriori informazioni, si rivolga al medico, farmacista o infermiere.

Persone con diabete di tipo 2

Se usa questo medicinale in associazione con una sulfonilurea o insulina, possono instaurarsi bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) che possono ridurre la sua capacità di concentrazione. Eviti di guidare o utilizzare macchinari se manifesta segni di bassi livelli di zucchero nel sangue. Consulti il paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni" per informazioni sull'aumento del rischio di bassi livelli di zucchero nel sangue e il paragrafo 4 per i segni che indicano bassi livelli di zucchero nel sangue. Consulti il medico per ulteriori informazioni.

Kayshild contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Kayshild

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto medicinale assumere

La dose raccomandata è pari a 2,4 mg una volta alla settimana.

Il trattamento inizierà con una dose bassa, che sarà aumentata gradualmente nell'arco di 16 settimane di trattamento.

- Quando inizierà a usare Kayshild, la dose iniziale sarà di 0,25 mg una volta alla settimana.
- Il medico le indicherà di aumentare gradualmente la dose ogni 4 settimane fino a raggiungere la dose raccomandata di 2,4 mg una volta alla settimana.
- Una volta raggiunta la dose raccomandata di 2,4 mg, non aumenti ulteriormente tale dose.
- Nel caso in cui si senta molto infastidito dalla nausea o dal vomito, parli con il medico della possibilità di rimandare l'aumento della dose o di ridurre il dosaggio alla dose precedente fino a quando i sintomi non migliorano.

Generalmente, le sarà richiesto di seguire la tabella qui sotto.

Aumento della dose	Dose settimanale
Settimane 1-4	0,25 mg
Settimane 5-8	0,5 mg
Settimane 9-12	1 mg
Settimane 13-16	1,7 mg
Dalla settimana 17	2,4 mg

Il suo medico valuterà il trattamento periodicamente.

Come viene somministrato Kayshild

Kayshild viene somministrato con un'iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Non iniettarlo in una vena o in un muscolo.

- I punti migliori per praticare l'iniezione sono la parte anteriore della parte superiore del braccio, la parte superiore delle gambe o l'addome.
- Prima di usare la penna per la prima volta, il medico, il farmacista o l'infermiere le mostreranno come utilizzarla.

Istruzioni dettagliate per l'uso della penna sono riportate sul retro di questo foglio.

Persone con diabete di tipo 2

Informi il suo medico se ha il diabete di tipo 2. Il medico può modificare la dose dei suoi medicinali per il diabete, al fine di evitare un calo dei livelli di zucchero nel sangue.

Quando usare Kayshild

- Deve usare questo medicinale una volta alla settimana e, se possibile, nello stesso giorno ogni settimana.
- Può eseguire l'iniezione in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

Se necessario, è possibile modificare il giorno dell'iniezione settimanale di questo medicinale purché siano trascorsi almeno 3 giorni dall'ultima iniezione del medicinale. Una volta scelto un nuovo giorno di assunzione, continui con la somministrazione una volta alla settimana.

Se usa più Kayshild di quanto deve

Si rivolga al medico immediatamente. Può sviluppare effetti indesiderati come la nausea, il vomito o la diarrea, che possono causare disidratazione (perdita di liquidi).

Se dimentica di usare Kayshild

Se dimentica di iniettare una dose e:

- sono trascorsi 5 giorni o meno da quando avrebbe dovuto usare Kayshild, lo inietti appena se ne ricorda. Quindi inietti la dose successiva come fa abitualmente nel giorno programmato.
- sono trascorsi più di 5 giorni da quando avrebbe dovuto usare Kayshild, ignori la dose saltata. Quindi inietti la dose successiva come fa abitualmente nel giorno successivo programmato.

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Kayshild

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Complicazioni della retinopatia. Informi il medico se ha il diabete e manifesta problemi agli occhi, come alterazioni della vista, durante il trattamento con questo medicinale.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione del pancreas (pancreatite acuta). I segni di un'infiammazione del pancreas possono includere dolore allo stomaco forte e duraturo, che può spostarsi verso la schiena. Deve consultare immediatamente il medico se manifesta tali sintomi.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- Reazioni allergiche gravi (reazioni anafilattiche, angioedema). Deve ricevere immediatamente assistenza medica e informare subito il medico se manifesta sintomi quali difficoltà respiratorie, gonfiore, leggera confusione mentale, battito cardiaco accelerato, sudorazione e perdita di coscienza o gonfiore improvviso sotto la pelle in zone come viso, gola, braccia e gambe, che può essere pericoloso per la vita se il gonfiore alla gola blocca le vie respiratorie.

Molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10 000)

- Una condizione medica dell'occhio chiamata neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), che può causare la perdita della vista a uno degli occhi senza alcun dolore. Deve contattare immediatamente il medico se nota una perdita improvvisa o un peggioramento graduale della vista (vedere il paragrafo 2: "Cambiamenti improvvisi nella vista").

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Ostruzione intestinale. Una forma grave di stitichezza con sintomi aggiuntivi come mal di stomaco, gonfiore, vomito, ecc.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- nausea
- vomito
- diarrea
- stitichezza

- dolore di stomaco
 - stanchezza o debolezza
- questi effetti indesiderati vengono osservati principalmente durante l'aumento della dose e generalmente scompaiono nel tempo.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- capogiri
- dolore di stomaco o indigestione
- eruttamento
- gas intestinali (flatulenza)
- gonfiore di stomaco
- infiammazione dello stomaco (gastrite): i segni includono dolore allo stomaco, nausea e vomito
- reflusso o bruciore di stomaco, chiamato anche "malattia da reflusso gastroesofageo"
- calcoli biliari
- perdita di capelli
- reazioni nel sito di iniezione
- alterazione nella sensibilità della pelle
- ritardo nello svuotamento dello stomaco
- aumento degli enzimi pancreatici (come lipasi) riscontrato negli esami del sangue
- infiammazione dello stomaco e dell'intestino (gastroenterite)
- pressione sanguigna bassa
- alterazione del gusto di cibi o bevande
- bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) in pazienti con diabete di tipo 2.

I segni che indicano bassi livelli di zucchero nel sangue possono verificarsi all'improvviso. Possono includere: sudorazione fredda, pallore e pelle fredda, mal di testa, battito cardiaco accelerato, nausea o sensazione di avere molta fame, alterazioni della vista, sonnolenza o sensazione di debolezza, nervosismo, ansia o confusione, difficoltà di concentrazione o tremore.

Il medico le dirà come trattare i bassi livelli di zucchero nel sangue e cosa fare se nota questi segni. È più probabile che si sviluppino bassi livelli di zucchero nel sangue se prende anche una sulfonilurea o insulina. Prima che inizi ad usare Kayshild, il medico può ridurre la dose di questi medicinali.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- battito cardiaco accelerato
- aumento degli enzimi pancreatici (come amilasi) riscontrato negli esami del sangue
- sensazione di vertigini o stordimento alzandosi in piedi o sedendosi a causa di un calo della pressione sanguigna.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kayshild

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla penna e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Prima dell'apertura

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare lontano dagli elementi refrigeranti.

Durante l'utilizzo

- È possibile conservare la penna per 6 settimane, se conservata a una temperatura inferiore a 30°C o in un frigorifero (2°C – 8°C) lontano dagli elementi refrigeranti. Non congelare Kayshild e non utilizzarlo se è stato congelato.
- Quando non si utilizza la penna, tenere il cappuccio della penna inserito per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida e incolore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kayshild

- Il principio attivo è semaglutide.
Kayshild 0,25 mg soluzione iniettabile
Ogni penna preriempita contiene 1 mg di semaglutide in 1,5 mL (0,68 mg/mL).

Kayshild 0,5 mg soluzione iniettabile
Ogni penna preriempita contiene 2 mg di semaglutide in 3 mL (0,68 mg/mL).

Kayshild 1 mg soluzione iniettabile
Ogni penna preriempita contiene 4 mg di semaglutide in 3 mL (1,34 mg/mL).

Kayshild 1,7 mg soluzione iniettabile
Ogni penna preriempita contiene 6,8 mg di semaglutide in 3 mL (2,27 mg/mL).

Kayshild 2,4 mg soluzione iniettabile
Ogni penna preriempita contiene 9,6 mg di semaglutide in 3 mL (3,2 mg/mL).
- Gli altri componenti sono: fosfato disodico diidrato, glicole propilenico, fenolo, acido cloridrico/ sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili. Vedere anche paragrafo 2 "Kayshild contiene sodio" per informazioni sul sodio.

Descrizione dell'aspetto di Kayshild e contenuto della confezione

Kayshild è una soluzione iniettabile limpida e incolore in una penna preriempita.

Ogni penna preriempita contiene quattro (4) dosi. Dopo aver iniettato le 4 dosi, nella penna potrebbe rimanere ancora della soluzione, anche se la somministrazione è avvenuta in modo corretto. Qualsiasi soluzione rimasta non è sufficiente per una dose e la penna deve essere smaltita.

Confezione: 1 penna preriempita e 4 aghi monouso NovoFine Plus.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso di Kayshild

Prima di iniziare a utilizzare la penna Kayshild una volta alla settimana, **legga sempre attentamente queste istruzioni** e parli con il suo medico, infermiere o farmacista su come eseguire correttamente l'iniezione di Kayshild.

La penna Kayshild è una penna a dose pre-selezionata che **contiene quattro dosi di Kayshild, corrispondenti ad un utilizzo una volta alla settimana, per quattro settimane.**

Usi la tabella all'interno del coperchio della confezione per tenere traccia delle iniezioni che ha eseguito e delle dosi rimanenti nella penna.

Kayshild è disponibile in cinque diverse varianti di formulazione, ciascuna contenente una delle seguenti dosi prescritte di semaglutide:

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

1,7 mg

2,4 mg

Prima di iniziare, controlli sempre l'etichetta della penna per assicurarsi che contenga la dose che le è stata prescritta di Kayshild.

La penna è progettata per essere utilizzata con aghi monouso 30G, 31G e 32G, di lunghezza fino a 8 mm.

La confezione contiene:

- Penna Kayshild
- 4 aghi NovoFine Plus
- Foglio illustrativo

Penna Kayshild (esempio)

Nota: la sua penna può differire per dimensioni e l'etichetta della sua penna potrebbe differire nel colore dall'esempio mostrato nelle immagini. Queste istruzioni sono valide per tutte le penne Kayshild.



Ago NovoFine Plus (esempio)

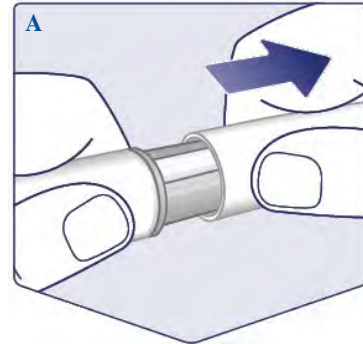


1. Preparazione della penna con un nuovo ago

Controlli il nome e la dose della penna per assicurarsi che contenga la dose che le è stata prescritta di Kayshild.

Tolga il cappuccio della penna.

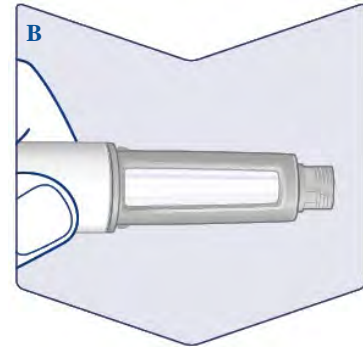
(Vedere figura A).



Controlli che la soluzione di Kayshild all'interno della penna sia chiara e incolore.

Guardi attraverso la finestra della penna. Se Kayshild appare opaco o colorato, non usi la penna.

(Vedere figura B).



Usi sempre un nuovo ago per ogni iniezione.

Prenda un nuovo ago quando è pronto a eseguire l'iniezione. Controlli che il sigillo protettivo e il cappuccio esterno dell'ago non presentino danni. Se nota un qualsiasi tipo di danno, ciò potrebbe compromettere la sterilità. Smaltisca l'ago e utilizzi un ago nuovo.

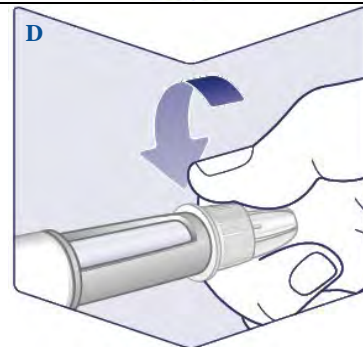
Rimuova il sigillo protettivo.

(Vedere figura C).



Spinga l'ago direttamente sulla penna. Lo ruoti fino a quando non è fissato saldamente.

(Vedere figura D).



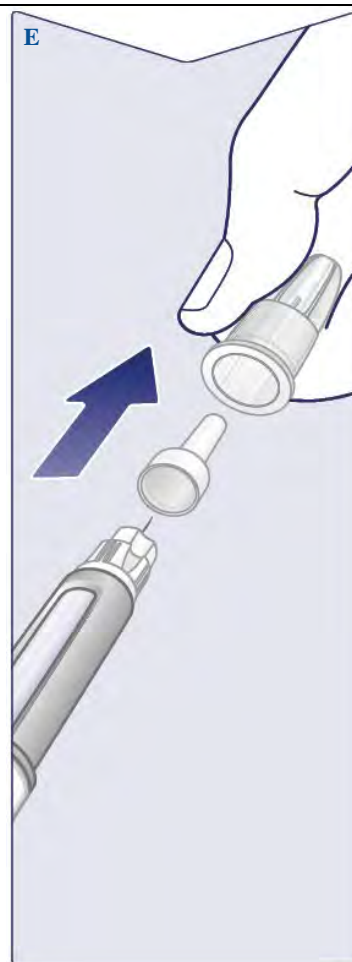
L'ago è coperto da due cappucci. È necessario rimuoverli entrambi. Se dimentica di rimuovere entrambi i cappucci, la dose di Kayshild non verrà iniettata.

Rimuova il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi per dopo. Le servirà per rimuovere in sicurezza l'ago dalla penna dopo l'iniezione.

Rimuova il cappuccio interno dell'ago e lo getti via. Può comparire una goccia di Kayshild sulla punta dell'ago. Deve comunque controllare il flusso di Kayshild se utilizza una penna nuova per la prima volta. Vedere il paragrafo **“Controllo del flusso con ogni nuova penna”**.

Non usi mai un ago piegato o danneggiato. Per ulteriori informazioni sulla manipolazione degli aghi, vedere il paragrafo **“Informazioni sugli aghi”** sotto queste istruzioni.

(Vedere figura E).



Controllo del flusso con ogni nuova penna

Se la sua penna Kayshild è già in uso, vada al paragrafo **“2. Impostazione della dose”**.

Controlli il flusso di Kayshild solo prima della **prima iniezione con ogni nuova penna**.

Ruoti il selettore della dose fino a quando vede il simbolo di controllo del flusso (■ ■ ▲).

(Vedere figura F).



Si assicuri che il simbolo di controllo del flusso sia allineato con l'indicatore della dose.

(Vedere figura G).



Controllo del flusso

Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.

Tenga premuto il pulsante di iniezione fino a quando il contatore della dose ritorna a **0**.

Il simbolo **0** deve essere allineato con l'indicatore della dose.

Deve comparire una goccia di Kayshild sulla punta dell'ago. Questa goccia indica che la penna è pronta per l'uso.

Se la goccia non compare, controlli nuovamente il flusso.

Questa operazione deve essere eseguita solo due volte.

Se non compare ancora nessuna goccia, **sostituisca l'ago e controlli ancora una volta il flusso.**

Non usi la penna se non è ancora comparsa una goccia di Kayshild.

(Vedere figura H).



2. Impostazione della dose

Ruoti il selettore della dose fino a quando **il contatore della dose si ferma e mostra la dose prescritta.**

(Vedere figura I).



La linea tratteggiata (I) nel contatore della dose la guiderà alla sua dose prescritta.

Il selettore della dose emette uno scatto diverso quando viene ruotato in avanti, all'indietro o quando viene superata la dose. Si sentirà un "clic" ogni volta che il selettore della dose ruota. Non imposti la dose contando il numero di scatti che sente.

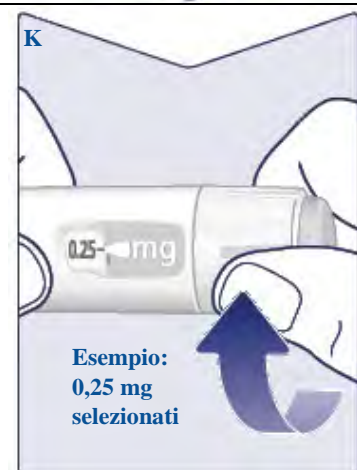
(Vedere figura J).



Quando la dose prescritta è allineata con l'indicatore della dose, significa che lei ha selezionato la sua dose. Nella figura a fianco, viene mostrata la dose **0,25 mg** come esempio.

Se il contatore della dose si ferma prima di raggiungere la dose prescritta, consulti il paragrafo **"La quantità di Kayshild è sufficiente?"** presente in queste istruzioni.

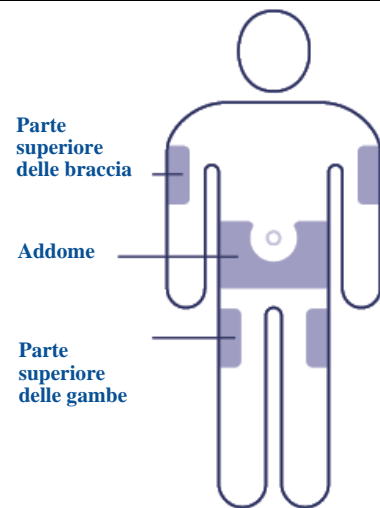
(Vedere figura K).



Scelta del sito di iniezione

Scelga la parte superiore delle braccia, la parte superiore delle gambe o l'addome (mantenendo una distanza di 5 cm dall'ombelico).

Lei può praticare l'iniezione nella stessa area del corpo ogni settimana, ma si assicuri che non sia nello stesso punto usato l'ultima volta.

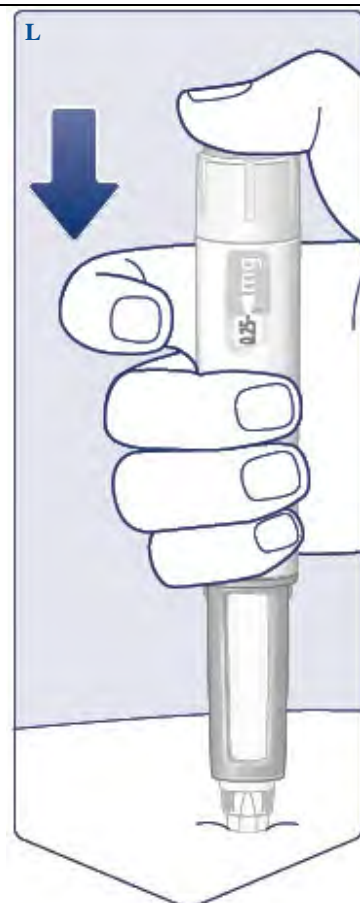


3. Iniezione della dose

Inserisca l'ago nella pelle.

Si assicuri che il contatore della dose sia visibile. Non lo copra con le dita, poiché l'iniezione potrebbe interrompersi.

(Vedere figura L).

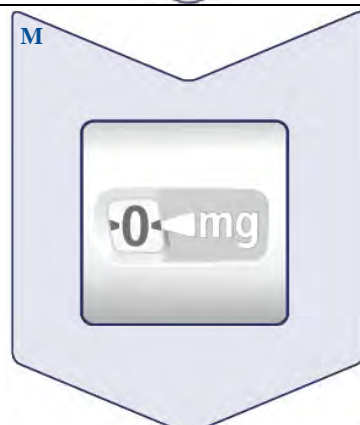



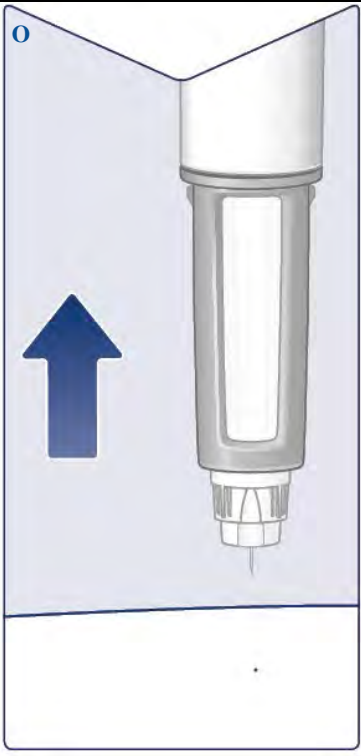
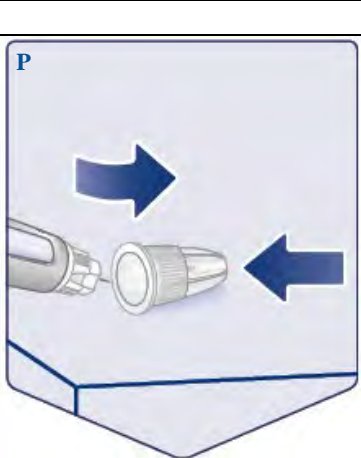
Prema e tenga premuto il pulsante di iniezione fino a quando il contatore della dose mostra il simbolo **0**.

(Vedere figura M).

Continui a premere il pulsante di iniezione con l'ago nella pelle e conti lentamente fino a **6**. Il simbolo **0** deve essere allineato con l'indicatore della dose. Sentirà uno scatto quando il contatore della dose torna a **0**.

(Vedere figura N).



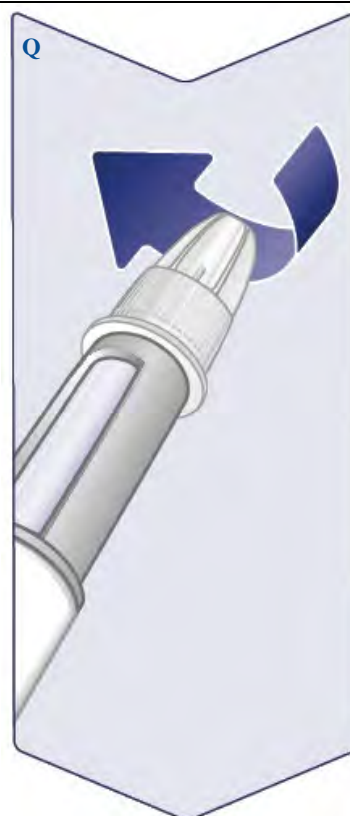
	<p>N</p> <p>Conti lentamente 1-2-3-4-5-6</p> 
<p>Estragga l'ago dalla pelle. Se l'ago viene rimosso prima del previsto, un flusso di Kayshild potrebbe fuoriuscire dalla punta dell'ago e non verrebbe erogata la dose completa. Se compare del sangue nel sito d'iniezione, eserciti una leggera pressione sull'area per fermare il sanguinamento.</p> <p>Dopo l'iniezione può essere presente una goccia di Kayshild sulla punta dell'ago. Questo è normale e non influisce sulla dose.</p> <p>(Vedere figura O).</p>	<p>O</p> 
<p>4. Dopo l'iniezione</p> <p>Inserisca la punta dell'ago nel cappuccio esterno dell'ago appoggiato su una superficie piana senza toccare l'ago o il cappuccio esterno dell'ago.</p> <p>Una volta coperto l'ago, prema completamente il cappuccio esterno dell'ago con cautela.</p> <p>(Vedere figura P).</p>	<p>P</p> 

Sviti l'ago e lo smaltisca con cura secondo le istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o delle autorità locali.

Non cerchi mai di rimettere il cappuccio interno dell'ago sull'ago. Potrebbe pungersi con l'ago.

Getti sempre l'ago subito dopo ogni iniezione per evitare l'ostruzione degli aghi, la contaminazione, infezioni e un dosaggio errato. **Non conservi mai la penna con l'ago inserito.**

(Vedere figura Q).



Rimetta il cappuccio della penna dopo ogni uso per proteggere Kayshild dalla luce.




(Vedere figura R).



Quando la penna è vuota, la getti via senza ago come indicato dal medico, infermiere, farmacista o dalle autorità locali.

Il cappuccio della penna e la confezione vuota possono essere smaltiti nei rifiuti domestici.

Informazioni sugli aghi

<p>Come identificare un ago ostruito o danneggiato</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se sul contatore della dose non compare il simbolo  dopo aver premuto continuamente il pulsante d'iniezione, è possibile che sia stato usato un ago ostruito o danneggiato. • In questo caso, non è stata somministrata alcuna dose di Kayshild, anche se il contatore della dose si è spostato dalla dose originaria impostata. <p>Come gestire un ago bloccato Sostituisca l'ago come indicato nel paragrafo "1. Preparazione della penna con un nuovo ago" e vada al paragrafo "2. Impostazione della dose".</p>	
<p>Manutenzione della penna</p> <p>Tratti la penna con cura. Un uso disattento o errato può causare una somministrazione errata. In tal caso, è possibile che non si ottenga l'effetto desiderato da Kayshild.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consulti il retro di questo foglio illustrativo per leggere le condizioni di conservazione della penna. • Non inietti Kayshild se è stato esposto alla luce solare diretta. • Non sottoponga Kayshild a congelamento e non inietti mai Kayshild se è stato congelato. Smaltisca la penna. • Non faccia cadere la penna e non la faccia urtare contro superfici dure. • Non cerchi di riempire nuovamente la penna. Una volta vuota, deve essere gettata via. • Non cerchi di riparare o smontare la penna. • Non esponga la penna a polvere, sporco o liquidi. • Non lavi, immerga in un liquido o lubrifici la penna. Può essere pulita con un detergente neutro su un panno inumidito. 	
<p>La quantità di Kayshild è sufficiente?</p> <p>Se il contatore della dose si ferma prima di raggiungere la dose prescritta, significa che non è rimasta una quantità sufficiente di Kayshild per una dose completa. Smaltisca la penna Kayshild e utilizzi una nuova penna.</p>	
<p> Informazioni importanti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inietti solo una dose di Kayshild una volta alla settimana. Se non assume Kayshild come prescritto, potrebbe non ottenere l'effetto desiderato di questo medicinale. • Se assume più di un tipo di medicinale iniettabile, è molto importante controllare il nome e la dose sull'etichetta sulla penna prima dell'uso. • Se ha problemi di vista e non è in grado di seguire queste istruzioni, non usi questa penna senza l'aiuto di qualcuno. Chieda aiuto a una persona con una buona vista che sia adeguatamente formata per usare la penna Kayshild. • Tenga sempre la penna e gli aghi fuori dalla vista e dalla portata degli altri, specialmente dei bambini. • Non condivida mai la penna o gli aghi con altre persone. • Gli aghi sono esclusivamente monouso. Non riutilizzi mai gli aghi, questo evita l'ostruzione degli aghi, la contaminazione, infezioni e un dosaggio errato. 	

- Le persone che prestano assistenza **devono fare molta attenzione nel maneggiare gli aghi usati**, al fine di evitare lesioni da puntura d'ago accidentali e infezioni.

ALLEGATO IV
CONCLUSIONI SULLA CONCESSIONE DELL'AUTORIZZAZIONE CONDIZIONATA
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I
MEDICINALI

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Autorizzazione all'immissione in commercio condizionata**

Il CHMP, dopo aver esaminato la domanda, ritiene che il rapporto rischio/beneficio sia favorevole alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, come ulteriormente spiegato nella relazione pubblica europea di valutazione.