

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Kayshild 0,25 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
Kayshild 0,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
Kayshild 1 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
Kayshild 1,7 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
Kayshild 2,4 mg solução injetável em caneta pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Kayshild 0,25 mg solução injetável

Cada caneta pré-cheia contém 1 mg de semaglutido\* em 1,5 ml de solução. Um ml de solução contém 0,68 mg de semaglutido\*. Uma caneta pré-cheia contém 4 doses de 0,25 mg.

### Kayshild 0,5 mg solução injetável

Cada caneta pré-cheia contém 2 mg de semaglutido\* em 3 ml de solução. Um ml de solução contém 0,68 mg de semaglutido\*. Uma caneta pré-cheia contém 4 doses de 0,5 mg.

### Kayshild 1 mg solução injetável

Cada caneta pré-cheia contém 4 mg de semaglutido\* em 3 ml de solução. Um ml de solução contém 1,34 mg de semaglutido\*. Uma caneta pré-cheia contém 4 doses de 1 mg.

### Kayshild 1,7 mg solução injetável

Cada caneta pré-cheia contém 6,8 mg de semaglutido\* em 3 ml de solução. Um ml de solução contém 2,27 mg de semaglutido\*. Uma caneta pré-cheia contém 4 doses de 1,7 mg.

### Kayshild 2,4 mg solução injetável

Cada caneta pré-cheia contém 9,6 mg de semaglutido\* em 3 ml de solução. Um ml de solução contém 3,2 mg de semaglutido\*. Uma caneta pré-cheia contém 4 doses de 2,4 mg.

\*análogo do péptido-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) humano produzido em células *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável) [FlexTouch]

Solução isotónica límpida e incolor; pH=7,4

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Kayshild é indicado, em associação com dieta e exercício, para o tratamento de adultos com esteatohepatite associada a disfunção metabólica (MASH) não cirrótica, com fibrose hepática moderada a avançada (estádios F2 a F3 de fibrose).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose de manutenção do semaglutido 2,4 mg uma vez por semana é atingida começando com uma dose de 0,25 mg. Para reduzir a probabilidade de sintomas gastrointestinais, a dose deve ser aumentada ao longo de um período de 16 semanas até atingir a dose de manutenção de 2,4 mg uma vez por semana (ver Quadro 1). Em caso de sintomas gastrointestinais significativos, pode-se considerar adiar o aumento da dose ou baixar para a dose anterior até que os sintomas melhorem. Quando os sintomas tiverem melhorado, deve tentar-se aumentar novamente a dose.

#### **Quadro 1 Esquema de gradação da dose**

<b>Gradação da dose</b>	<b>Dose semanal</b>
Semana 1 a 4	0,25 mg
Semana 5 a 8	0,5 mg
Semana 9 a 12	1 mg
Semana 13 a 16	1,7 mg
<b>Dose de manutenção</b>	<b>2,4 mg</b>

Não são recomendadas doses semanais superiores a 2,4 mg.

#### *Doentes com diabetes tipo 2*

Ao iniciar o tratamento com semaglutido em doentes com diabetes tipo 2, deve ser considerada uma redução na dose de insulina ou de secretagogos de insulina (tais como as sulfonilureias) administrados concomitantemente para reduzir o risco de hipoglicemia, ver secção 4.4.

#### *Omissão de uma dose*

Se não tiver sido administrada uma dose, a mesma deve ser administrada o mais rapidamente possível e no prazo de 5 dias após a dose omitida. Se tiverem passado mais de 5 dias, a dose em falta deve ser ignorada e a dose seguinte deve ser administrada no dia inicialmente previsto. Em qualquer um dos casos, os doentes podem retomar a sua posologia habitual de uma vez por semana. Se mais doses forem omitidas, deve ser considerada a redução da dose inicial para voltar a começar o tratamento.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não é necessário um ajuste da dose com base na idade. A experiência terapêutica em doentes com idades  $\geq 75$  anos é limitada.

##### *Compromisso renal*

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A experiência com a utilização de semaglutido em doentes com compromisso renal grave é limitada. Semaglutido não é recomendado para a utilização em doentes com compromisso renal grave (TFGe  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), incluindo doentes com doença renal terminal (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) ou moderado (Child-Pugh B). A experiência com a utilização de semaglutido em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) é limitada. Não se recomenda iniciar a utilização de

semaglutido em doentes com compromisso hepático grave e deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Em doentes com MASH e função hepática preservada, o perfil de segurança está bem estabelecido (ver secção 4.8). A experiência em doentes com MASH e F4c (Child-Pugh A) é limitada, no entanto, com resultados de segurança semelhantes aos observados nos estudos em doentes com função hepática preservada. Não existe experiência em doentes com MASH e compromisso hepático moderado ou grave.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Kayshild em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via subcutânea.

Kayshild deve ser administrado uma vez por semana a qualquer hora do dia, com ou sem refeições.

Deve ser injetado por via subcutânea no abdómen, na coxa ou na parte superior do braço. O local da injeção pode ser alterado. Não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Se necessário, o dia da administração semanal pode ser alterado, desde que o período de tempo entre as duas doses seja de, pelo menos, 3 dias (> 72 horas). Depois de seleccionar um novo dia para administrar a dose, deve-se continuar com a posologia de uma vez por semana.

Os doentes devem ser aconselhados a ler cuidadosamente as instruções de utilização incluídas no folheto informativo antes de administrar o medicamento.

Para obter mais informações antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Aspiração em associação com anestesia geral ou sedação profunda

Foram notificados casos de aspiração pulmonar em doentes que receberam agonistas do recetor de GLP-1 submetidos a anestesia geral ou sedação profunda. Por conseguinte, o aumento do risco de conteúdo gástrico residual devido ao atraso do esvaziamento gástrico (ver secção 4.8) deve ser considerado antes da realização dos procedimentos com anestesia geral ou sedação profunda.

#### Efeitos gastrointestinais e Desidratação

A utilização de agonistas do recetor de GLP-1 pode estar associada a reações adversas gastrointestinais. Esta questão deverá ser tida em conta durante o tratamento de doentes com função renal comprometida, uma vez que as náuseas, os vómitos e a diarreia podem causar desidratação, o que, em casos raros, pode levar à deterioração da função renal (ver secção 4.8). Os doentes tratados com semaglutido devem ser avisados sobre o potencial risco de desidratação relacionado com reações adversas gastrointestinais e tomar precauções de modo a evitar a depleção de fluidos.

## Pancreatite aguda

Foi observada pancreatite aguda com a utilização de agonistas do recetor de GLP-1 (ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, o semaglutido deve ser descontinuado; se se confirmar o diagnóstico, o tratamento com semaglutido não deve ser reiniciado. Deve haver precaução em doentes com antecedentes de pancreatite.

Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, aumentos das enzimas pancreáticas por si só não são preditivos de pancreatite aguda.

## Doentes com diabetes tipo 2

Semaglutido não deve ser utilizado como substituto da insulina em doentes com diabetes tipo 2. Semaglutido não deve ser utilizado em associação com outros medicamentos agonistas do recetor de GLP-1, uma vez que esta associação não foi avaliada e considera-se provável a existência de um risco acrescido de reações adversas relacionadas com sobredosagem.

## Hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2

Sabe-se que a insulina e sulfonilureia podem provocar hipoglicemia. Os doentes tratados com semaglutido em associação com uma sulfonilureia ou uma insulina poderão ter um risco acrescido de hipoglicemia. É possível diminuir o risco de hipoglicemia ao reduzir a dose de sulfonilureia ou insulina quando se inicia o tratamento com um agonista do recetor de GLP-1. A adição de Kayshild em doentes tratados com insulina não foi avaliada.

## Retinopatia diabética em doentes com diabetes tipo 2

Em doentes com retinopatia diabética a receber tratamento com semaglutido, foi observado um aumento do risco de desenvolver complicações associadas à retinopatia diabética (ver secção 4.8). A melhoria rápida do controlo da glicose foi associada a um agravamento temporário da retinopatia diabética, mas não podem ser excluídos outros mecanismos. Os doentes com retinopatia diabética a utilizar semaglutido devem ser cuidadosamente monitorizados e tratados de acordo com as orientações clínicas.

Não existe experiência com Kayshild em doentes com diabetes tipo 2 com retinopatia diabética não controlada ou potencialmente instável. Nestes doentes, o tratamento com Kayshild não é recomendado.

## Neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIAN)

Dados de estudos epidemiológicos indicam um aumento do risco de neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIAN) durante o tratamento com semaglutido. Não há um intervalo de tempo identificado para quando a NOIAN se pode desenvolver após o início do tratamento. Uma perda súbita da visão deve levar a um exame oftalmológico e o tratamento com semaglutido deve ser descontinuado se a NOIAN for confirmada (ver secção 4.8).

## Doentes com gastroparesia

Os doentes tratados com semaglutido que apresentem gastroparesia podem sentir acontecimentos adversos gastrointestinais mais graves ou de maior intensidade. O semaglutido deve ser utilizado com precaução nestes doentes e o semaglutido não é recomendado em casos de gastroparesia grave (ver secção 4.8).

## Populações não estudadas

A segurança e eficácia de Kayshild não foram investigadas em doentes:

- com diabetes tipo 1,
- com compromisso renal grave (ver secção 4.2),

- com compromisso hepático moderado ou grave e MASH (ver secção 4.2),
  - com insuficiência cardíaca congestiva classe IV da *New York Heart Association* (NYHA).
- A utilização nestes doentes não é recomendada.

A experiência com Kayshild é limitada em doentes:

- com idade igual ou superior a 75 anos (ver secção 4.2),
- com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 4.2),
- com doença inflamatória intestinal,
- com MASH e IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> (ou IMC < 23 kg/m<sup>2</sup> para a população asiática).

A utilização nestes doentes deve ser feita com precaução.

#### Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O semaglutido atrasa o esvaziamento gástrico e pode potencialmente influenciar a absorção de medicamentos administrados concomitantemente por via oral. No entanto, não foi observado qualquer efeito clinicamente relevante na taxa de esvaziamento gástrico com semaglutido 2,4 mg, provavelmente devido a um efeito de tolerância. O semaglutido deve ser utilizado com precaução em doentes a receber medicamentos administrados por via oral que requerem uma rápida absorção gastrointestinal.

#### Varfarina e outros derivados da cumarina

O semaglutido não alterou a exposição geral ou a C<sub>máx</sub> da R- e da S-varfarina na sequência de uma dose única de varfarina (25 mg) e os efeitos farmacodinâmicos da varfarina, com base nas medições da relação normalizada internacional (INR), não foram afetados de forma clinicamente relevante. No entanto, foram notificados casos de diminuição da INR durante a utilização concomitante de acenocumarol e semaglutido. Após o início do tratamento com semaglutido em doentes a tomar varfarina ou outros derivados da cumarina, é recomendada a monitorização frequente da INR.

#### Paracetamol

O semaglutido atrasa a taxa de esvaziamento gástrico, conforme avaliado pela farmacocinética do paracetamol durante um teste com refeições padronizadas. A AUC<sub>0-60min</sub> e a C<sub>máx</sub> do paracetamol registaram uma diminuição de 27% e 23%, respetivamente, após a utilização concomitante de 1 mg de semaglutido. A exposição total do paracetamol (AUC<sub>0-5h</sub>) não foi afetada. Não foi observado qualquer efeito clinicamente relevante sobre o paracetamol quando utilizado com semaglutido. Não é necessário qualquer ajuste da dose de paracetamol quando este é administrado com semaglutido.

#### Contraceptivos orais

Não se prevê que o semaglutido diminua o efeito dos contraceptivos orais. O semaglutido não alterou a exposição geral do etinilestradiol e do levonorgestrel para um grau clinicamente relevante quando foi coadministrada uma associação medicamentosa de contraceptivos orais (0,03 mg de etinilestradiol/0,15 mg de levonorgestrel) com semaglutido. A exposição de etinilestradiol não foi afetada; foi observado um aumento de 20% relativamente à exposição de levonorgestrel no estado estacionário. A C<sub>máx</sub> não foi afetada em nenhum dos componentes.

#### Atorvastatina

O semaglutido não alterou a exposição geral de atorvastatina na sequência da administração de uma dose única de atorvastatina (40 mg). A C<sub>máx</sub> da atorvastatina foi reduzida em 38%. Esta alteração foi avaliada como não sendo clinicamente relevante.

## Digoxina

O semaglutido não alterou a exposição geral ou a  $C_{m\acute{a}x}$  de digoxina na sequência de uma dose única de digoxina (0,5 mg).

## Metformina

O semaglutido não alterou a exposição geral ou a  $C_{m\acute{a}x}$  de metformina na sequência da dosagem de 500 mg, duas vezes por dia, ao longo de 3,5 dias.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos quando tratadas com semaglutido (ver secção 4.5).

### Gravidez

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A quantidade de dados sobre a utilização de semaglutido em mulheres grávidas é limitada. Por conseguinte, o semaglutido não deve ser utilizado durante a gravidez. Se uma doente pretender engravidar, ou se ocorrer uma gravidez, o semaglutido deve ser descontinuado. O semaglutido deve ser descontinuado, pelo menos, 2 meses antes de uma gravidez planeada devido à sua longa semivida (ver secção 5.2).

### Amamentação

Nos ratos fêmea lactantes, o semaglutido foi excretado no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança em amamentação. O semaglutido não deve ser utilizado durante a amamentação.

### Fertilidade

O efeito de semaglutido sobre a fertilidade em seres humanos é desconhecido. O semaglutido não afetou a fertilidade masculina em ratos. Nos ratos fêmea, observou-se um aumento do período estral e uma pequena redução no número de ovulações em doses associadas à perda de peso corporal materno (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de semaglutido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, podem ocorrer tonturas, principalmente durante o período de gradação da dose (ver secção 4.8). A condução ou a utilização de máquinas devem ser feitas com cuidado caso ocorram tonturas.

### Doentes com diabetes tipo 2

Se o semaglutido for utilizado em associação com uma sulfonilureia ou insulina, os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a ocorrência de hipoglicemia enquanto conduzem e utilizam máquinas (ver secção 4.4).

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com semaglutido no ensaio clínico de fase 3 de MASH (ESSENCE, ver secção 5.1) foram as perturbações gastrointestinais,

incluindo náuseas (36,1%), diarreia (26,8%), obstipação (22,1%) e vômitos (18,5%), e a fadiga (ver secção “Descrição de reações adversas selecionadas”).

### Lista tabelada de reações adversas

O Quadro 2 apresenta a lista das reações adversas identificadas com semaglutido. As frequências apresentadas correspondem às mais elevadas quando se observaram diferenças nas notificações entre o ensaio clínico de fase 3 de MASH (ESSENCE, ver secção 5.1), os ensaios de fase 3a de controlo do peso (STEP 1-4) e as notificações pós-comercialização.

As reações adversas estão a seguir apresentadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e frequência. As categorias de frequência são definidas como: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Quadro 2 Reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muito raras</b>	<b>Desconhecida</b>
Doenças do sistema imunitário				Reação anafilática		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2 <sup>a</sup>				
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia <sup>a,b</sup>	Tonturas <sup>b</sup> Disestesia <sup>a,c</sup> Disgeusia <sup>b,c</sup>				
Afeções oculares		Retinopatia diabética em doentes com diabetes tipo 2 <sup>a</sup>			Neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIAN) <sub>a,d</sub>	
Cardiopatias		Hipotensão	Hipotensão ortostática Aumento da frequência cardíaca <sup>a,c</sup>			
Doenças gastrointestinais	Vômitos <sup>a,b</sup> Diarreia <sup>a,b</sup> Obstipação <sub>a,b</sub>	Gastrite <sup>b,c</sup> Doença do refluxo	Pancreatite aguda <sup>a</sup> Amilase aumentada <sup>c</sup>			Obstrução intestinal <sup>c,d,e</sup>

<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muito raras</b>	<b>Desconhecida</b>
	Náuseas <sup>a,b</sup> Dor abdominal <sup>b,c</sup>	gastroesofágico <sup>b</sup> Dispepsia <sup>b</sup> Eructação <sup>b</sup> Flatulência <sup>b</sup> Distensão abdominal <sup>b</sup> Esvaziamento gástrico retardado Gastroenterite Lipase aumentada <sup>c</sup>				
Afeções hepatobiliares		Colelitíase <sup>a</sup>				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Perda de cabelo <sup>a</sup>		Angioedema		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga <sup>b,c</sup>	Reações no local da injeção <sup>c</sup>				

a) Ver abaixo a descrição de reações adversas seleccionadas

b) Observadas sobretudo no período de gradação da dose

c) Termos preferidos agrupados

d) De notificações pós-comercialização com outros medicamentos comercializados com semaglutido

e) Termo agrupado que abrange os termos PT “Obstrução intestinal”, “íleo”, “obstrução do intestino delgado”

#### Descrição de reações adversas seleccionadas

##### *Reações adversas gastrointestinais*

Os acontecimentos foram comunicados com maior frequência durante a gradação da dose. No ESSENCE, ocorreram náuseas em 36,1% dos doentes quando tratados com semaglutido (12,4% no grupo de placebo), diarreia em 26,8% (12,2% no grupo de placebo) e vómitos em 18,5% (5,6% no grupo de placebo). A maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira a moderada e de curta duração. A obstipação ocorreu em 22,1% dos doentes tratados com semaglutido (7,8% no grupo de placebo) e foi de gravidade ligeira a moderada, e de maior duração.

No ESSENCE, os acontecimentos gastrointestinais levaram à descontinuação permanente do tratamento em 1,6% dos doentes tratados com semaglutido.

Nos ensaios de fase 3a de controlo do peso com semaglutido 2,4 mg, ao longo do período do ensaio de 68 semanas, ocorreram náuseas em 43,9% dos doentes quando tratados com semaglutido (16,1% no grupo de placebo), diarreia em 29,7% (15,9% no grupo de placebo) e vómitos em 24,5% (6,3% no grupo de placebo). A maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira a moderada e de curta duração. A obstipação ocorreu em 24,2% dos doentes tratados com semaglutido (11,1% no grupo de placebo) e foi de gravidade ligeira a moderada, e de maior duração. Nos doentes tratados com

semaglutido, a duração mediana das náuseas foi de 8 dias, dos vômitos 2 dias, da diarreia 3 dias e da obstipação 47 dias.

De acordo com os dados dos ensaios de fase 3a de controlo do peso com semaglutido 2,4 mg, os doentes com compromisso renal moderado ( $\text{TFGe} \geq 30$  a  $< 60$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ ) podem sentir mais efeitos gastrointestinais quando tratados com semaglutido.

Os doentes que apresentem gastroparesia podem sentir efeitos gastrointestinais mais graves ou de maior intensidade quando tratados com semaglutido.

#### *Pancreatite aguda*

A frequência de pancreatite aguda notificada no ESSENCE foi de 0,4% com semaglutido e de 0,5% com placebo.

A frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação notificada nos ensaios clínicos de fase 3a de controlo do peso com semaglutido 2,4 mg foi de 0,2% com semaglutido e  $< 0,1\%$  com placebo, respetivamente. No SELECT, o ensaio de resultados cardiovasculares, a frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação foi de 0,2% com semaglutido e de 0,3% com placebo.

#### *Doença aguda por cálculos biliares/Colelitíase*

No ESSENCE, a colelitíase foi notificada em 1,4% dos doentes tratados com semaglutido e em 0,8% dos doentes tratados com placebo.

Nos ensaios de fase 3a de controlo do peso com semaglutido 2,4 mg, a colelitíase foi notificada em 1,6% dos doentes tratados com semaglutido, que progrediu para colecistite em 0,6% dos doentes. A colelitíase e a colecistite foram notificadas em 1,1% e 0,3%, respetivamente, dos doentes tratados com placebo.

#### *Cefaleia*

No ESSENCE, a cefaleia foi notificada em 8% dos doentes tratados com semaglutido e em 6,3% dos doentes tratados com placebo.

Nos ensaios de fase 3a de controlo do peso com semaglutido 2,4 mg, a cefaleia foi notificada em 12,8% dos doentes tratados com semaglutido e em 8,7% dos doentes tratados com placebo.

#### *Perda de cabelo*

No ESSENCE, a perda de cabelo foi notificada em 1,6% dos doentes tratados com semaglutido e em 0,5% dos doentes tratados com placebo.

Nos ensaios de fase 3a de controlo do peso com semaglutido 2,4 mg, a perda de cabelo foi notificada em 2,5% dos doentes tratados com semaglutido e em 1% dos doentes tratados com placebo. Os acontecimentos foram maioritariamente de gravidade ligeira e a maioria dos doentes recuperou durante a continuação do tratamento. A perda de cabelo foi notificada mais frequentemente em doentes com uma maior perda de peso ( $\geq 20\%$ ).

#### *Aumento da frequência cardíaca*

No ESSENCE, foi observado um aumento médio de 2 batimentos por minuto (bpm) na semana 72, a partir de um valor inicial médio de 75 bpm em doentes tratados com semaglutido. As proporções de doentes com um aumento máximo da frequência cardíaca em relação ao início do estudo  $\geq 10$  bpm em qualquer ponto temporal durante o período de tratamento foram de 43,3% no grupo de semaglutido 2,4 mg vs. 50,4% no grupo de placebo.

Nos ensaios de fase 3a de controlo do peso com semaglutido 2,4 mg, foi observado um aumento médio de 3 bpm, a partir de um valor inicial médio de 72 bpm em doentes tratados com semaglutido. As proporções de participantes com um aumento da frequência cardíaca em relação ao início do estudo  $\geq 10$  bpm em qualquer ponto temporal durante o período de tratamento foram de 67% no grupo de semaglutido vs. 50,1% no grupo de placebo.

### *Imunogenicidade*

De forma consistente com as potenciais propriedades imunogénicas dos medicamentos que contêm proteínas ou péptidos, os doentes poderão desenvolver anticorpos na sequência do tratamento com semaglutido. No ESSENCE, a proporção de doentes que testou positivo para anticorpos anti-semaglutido em qualquer momento após o início do ensaio foi baixa (0,4%).

Nos ensaios de fase 3a de controlo do peso com semaglutido 2,4 mg, a proporção de doentes que testou positivo para anticorpos anti-semaglutido em qualquer momento após o início do ensaio foi baixa (2,9%) e nenhum doente apresentou anticorpos neutralizantes anti-semaglutido ou anticorpos anti-semaglutido com efeito neutralizante do GLP-1 endógeno no fim do ensaio. Durante o tratamento, as elevadas concentrações de semaglutido poderão ter reduzido a sensibilidade dos ensaios, pelo que o risco de falsos negativos não pode ser excluído. Contudo, nos participantes que testaram positivo para anticorpos durante e após o tratamento, a presença de anticorpos foi transitória e sem qualquer impacto aparente na eficácia e segurança.

### *Disestesia*

No ESSENCE, foram notificados acontecimentos relacionados com um quadro clínico de sensação cutânea alterada, como parestesia, hiperestesia, dor da pele, pele sensível, disestesia e sensação de ardor na pele em 2,9% dos doentes tratados com semaglutido e em 1,5% dos doentes tratados com placebo.

Nos ensaios de fase 3a de controlo do peso com semaglutido 2,4 mg, foram notificados acontecimentos relacionados com um quadro clínico de sensação cutânea alterada em 2,1% dos doentes tratados com semaglutido 2,4 mg e em 1,2% dos doentes tratados com placebo.

Em ambos os programas de desenvolvimento clínico, os acontecimentos foram de gravidade ligeira a moderada e a maioria dos doentes recuperou durante a continuação do tratamento.

### *Hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2*

No ESSENCE, foi observada hipoglicemia clinicamente significativa (< 3 mmol/l) em 6,1% (0,068 acontecimentos/doente-ano) dos doentes tratados com semaglutido em comparação com 5% (0,12 acontecimentos/doente-ano) dos doentes tratados com placebo. A hipoglicemia grave (que requer assistência externa para a recuperação) foi notificada com o semaglutido em 2,2% dos doentes (0,015 acontecimentos/doente-ano) e com o placebo em 0,5% dos doentes (0,003 acontecimentos/doente-ano).

Nos ensaios de fase 3a em adultos com excesso de peso ou obesidade e diabetes tipo 2 (STEP 2), foi observada hipoglicemia clinicamente significativa em 6,2% (0,1 acontecimentos/doente-ano) dos participantes tratados com semaglutido em comparação com 2,5% (0,03 acontecimentos/doente-ano) dos participantes tratados com placebo. A hipoglicemia foi observada com semaglutido com e sem a utilização concomitante de sulfonilureias. Um episódio (0,2% dos participantes, 0,002 acontecimentos/doente-ano) foi notificado como grave num participante não tratado concomitantemente com uma sulfonilureia. O risco de hipoglicemia aumentou quando o semaglutido foi administrado juntamente com uma sulfonilureia.

### *Retinopatia diabética em doentes com diabetes tipo 2*

Um ensaio clínico de 2 anos investigou semaglutido 0,5 mg e 1 mg vs. placebo em 3297 doentes com diabetes tipo 2, com elevado risco cardiovascular, diabetes de longa duração e glicemia inadequadamente controlada. Neste ensaio, ocorreram acontecimentos adjudicados de complicações associadas a retinopatia diabética em mais doentes tratados com semaglutido (3%) comparativamente ao placebo (1,8%). Isto foi observado em doentes tratados com insulina com retinopatia diabética diagnosticada. A diferença entre os tratamentos surgiu cedo e manteve-se ao longo de todo o ensaio. No ESSENCE, foram notificadas afeções da retina por 3,1% dos doentes tratados com semaglutido e 4,1% dos doentes tratados com placebo. Poucos doentes notificaram retinopatia diabética (1,1% e 1,4%, respetivamente).

Num ensaio de fase 3a em adultos com excesso de peso ou obesidade e diabetes tipo 2 (STEP 2), foram notificadas afeções da retina por 6,9% dos doentes tratados com semaglutido 2,4 mg, 6,2% dos doentes tratados com semaglutido 1 mg e 4,2% dos doentes tratados com placebo. A maioria dos acontecimentos foram notificados como retinopatia diabética (4%, 2,7% e 2,7%, respetivamente) e retinopatia não proliferativa (0,7%, 0% e 0%, respetivamente).

### *Neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica (NOIAN)*

Os resultados de diversos estudos epidemiológicos de grande dimensão sugerem que a exposição ao semaglutido em adultos com diabetes tipo 2 está associada a um aumento de, aproximadamente, duas vezes o risco relativo de desenvolver NOIAN, correspondendo a, aproximadamente, um caso adicional por cada 10 000 pessoas-ano de tratamento.

### População pediátrica

O semaglutido não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos com MASH.

Num ensaio clínico realizado em adolescentes com idades entre os 12 e os < 18 anos, com obesidade ou excesso de peso com, pelo menos, uma comorbilidade relacionada com o peso, 133 doentes foram expostos ao semaglutido. A duração do ensaio foi de 68 semanas.

De uma forma geral, a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas nos adolescentes foram comparáveis às observadas na população adulta. A colelitíase foi notificada em 3,8% dos doentes tratados com semaglutido e em 0% dos doentes tratados com placebo.

Não foram detetados efeitos no crescimento ou no desenvolvimento pubertal após 68 semanas de tratamento.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

A sobredosagem com semaglutido pode estar associada a perturbações gastrointestinais que podem levar à desidratação. Em caso de sobredosagem, deve ser iniciado um tratamento de suporte apropriado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do doente.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados na diabetes, análogos do péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), código ATC: A10BJ06

### Mecanismo de ação

O semaglutido é um análogo do GLP-1 com uma sequência 94% homóloga à do GLP-1 humano. O semaglutido atua como agonista do recetor de GLP-1 que se liga seletivamente e ativa o recetor de GLP-1, o alvo do GLP-1 nativo. Os recetores do GLP-1 estão amplamente distribuídos por todo o corpo (p. ex., pâncreas, rim, cérebro, coração, vasculatura, sistema imunitário e pulmão); no entanto, não foram detetados nas células hepáticas.

O mecanismo de ação específico no fígado é multifatorial e pensa-se ser mediado pela melhoria dos fatores metabólicos, incluindo perda de peso, melhoria do metabolismo da glicose e dos lípidos e redução da inflamação. O semaglutido afeta as vias génicas da inflamação e da fibrose, alterando, assim, favoravelmente o padrão proteómico de um indivíduo com MASH. Além disso, o semaglutido reduz a deposição de gordura no fígado.

O semaglutido reduz o peso corporal através da redução do apetite e, conseqüentemente, da redução da ingestão energética. Além disso, o semaglutido reduz a preferência por alimentos ricos em gordura.

Adicionalmente, o semaglutido reduz os níveis de glicemia de uma forma dependente da glicose, estimulando a secreção de insulina e reduzindo a secreção de glucagon quando os níveis de glicemia estão elevados. O mecanismo de redução da glicemia também envolve um ligeiro atraso do esvaziamento gástrico na fase pós-prandial inicial. Durante a hipoglicemia, o semaglutido diminui a secreção de insulina e não inviabiliza a secreção de glucagon.

O semaglutido tem um efeito benéfico nos níveis de lípidos no sangue e resulta numa pressão arterial sistólica mais baixa e numa inflamação reduzida. Além disso, estudos em animais revelaram que o semaglutido atenuou o desenvolvimento de aterosclerose e teve uma ação anti-inflamatória no sistema cardiovascular.

### Efeitos farmacodinâmicos

#### *Atividade da doença de MASH*

O semaglutido melhora os componentes da atividade da doença de MASH ao reduzir a esteatose, a inflamação e a balonização avaliadas por histologia. Além disso, o semaglutido reduz a esteatose hepática avaliada por elastografia transitória (TE), utilizando o Parâmetro de Atenuação Controlada (CAP), e por ressonância magnética com determinação da fração adiposa em densidade protónica (MRI-PDFF).

Foram também observadas melhorias nos níveis de alanina transaminase (ALT) e de aspartato aminotransferase (AST).

#### *Fibrose hepática*

O semaglutido diminui a rigidez hepática avaliada por TE e reduz a pontuação *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) e os níveis do biomarcador pró-peptido do colagénio tipo III (Pro-C3).

#### *Lípidos em jejum*

O semaglutido, comparativamente ao placebo, diminuiu a concentração de triglicéridos em jejum em 17% e melhorou a concentração de HDL em 4,7%.

#### *Sensibilidade à glicose e à insulina*

Em doentes com MASH e diabetes tipo 2, o semaglutido reduziu a HbA<sub>1c</sub> em 1,1%, comparativamente ao placebo (0%).

Em doentes com MASH sem diabetes tipo 2, a redução estimada no modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR) foi maior com semaglutido (-32,5%) do que com placebo (-0,5%).

#### *Secreção de insulina e glucagon dependente da glicose*

O semaglutido diminui elevadas concentrações de glicose, ao estimular a secreção de insulina e ao reduzir a secreção de glucagon de uma forma dependente da glicose. Com semaglutido, a taxa de secreção de insulina em doentes com diabetes tipo 2 foi comparável à de indivíduos saudáveis. Durante a hipoglicemia induzida, o semaglutido, comparativamente ao placebo, não alterou as respostas contrarregulatórias do aumento de glucagon e não inviabilizou a diminuição de péptido-C em doentes com diabetes tipo 2.

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de semaglutido foram avaliadas num ensaio de fase 3 (ESSENCE) em doentes adultos com MASH e F2 ou F3.

O ESSENCE é um ensaio aleatorizado e multicêntrico, em dupla ocultação, de grupos paralelos, com uma duração de 240 semanas. Os doentes incluídos tinham uma biópsia hepática recente ou no início do ensaio que demonstrava a presença de doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD) clinicamente significativa, definida como MASH com F2 ou F3 e uma pontuação de atividade da doença hepática gorda não alcoólica (NAS)  $\geq 4$ , com uma pontuação de 1 ou mais em esteatose, inflamação lobular e balonização hepatocitária. A determinação da eficácia baseou-se no efeito do semaglutido na resolução da esteatohepatite (definida como uma NAS de 0–1 para a

inflamação, 0 para a balonização e qualquer valor para a esteatose (de acordo com a pontuação CRN da NASH, *Clinical Research Network* da esteatohepatite não alcoólica)), sem agravamento da fibrose hepática (a fibrose é classificada na escala de fibrose da CRN da NASH de 0 a 4), e na melhoria de, pelo menos, um estágio na fibrose hepática (definida como  $\geq 1$  grau de melhoria na escala de fibrose da CRN da NASH), sem agravamento da esteatohepatite (definido como nenhum aumento desde o início do ensaio na pontuação de NAS para a balonização, inflamação ou esteatose), nas biopsias hepáticas pós-início do ensaio, colhidas na semana 72.

Um total de 800 doentes aleatorizados para semaglutido (534 doentes) ou para placebo (266 doentes), numa proporção de 2 para 1, foram incluídos na análise interina à semana 72. Destes, 31,3% apresentavam MASH e F2 e 68,8% apresentavam MASH e F3, conforme avaliado no início do ensaio. A idade média era de 56 anos e 25,3% tinham mais de 65 anos. 57,1% eram mulheres. O IMC médio era de 34,6 kg/m<sup>2</sup> e 6,6% tinham um IMC < 25, 72,8% tinham um IMC  $\geq 30$  e 55,9% tinham diabetes tipo 2. O valor no início do ensaio para a rigidez hepática, avaliada por TE (média geométrica), foi de 11,5 kPa, para a pontuação ELF (mediana) foi de 9,9, para o FIB-4 (mediana) foi de 1,6, para a ALT (média geométrica) foi de 56,8 unidades/l e para a AST (média geométrica) foi de 46,6 unidades/l.

Na semana 72, o semaglutido foi superior ao placebo na indução da resolução da esteatohepatite sem agravamento da fibrose hepática, na indução da melhoria da fibrose hepática sem agravamento da esteatohepatite, bem como na resolução da esteatohepatite com melhoria da fibrose hepática (ver Quadro 3). O tratamento com semaglutido também resultou numa perda de peso maior e sustentada e em melhorias em testes não invasivos relacionados com o fígado, comparativamente ao placebo, na semana 72 (ver Quadro 3).

A eficácia foi observada independentemente da idade, sexo, raça e etnia, bem como do estágio de fibrose no início do ensaio, função hepática, IMC, presença de diabetes tipo 2 e nível da função renal.

### Quadro 3 ESSENCE: Resultados na semana 72

	Semaglutido 2,4 mg	Placebo
Conjunto completo de análise (N)	534	266
<b>Resolução da esteatohepatite e ausência de agravamento da fibrose hepática<sup>1</sup></b>		
Proporção (%) de doentes com resposta <sup>2</sup>	62,9	34,3
Diferença (pontos percentuais) em relação ao placebo <sup>3</sup> [IC 95%]	28,6 [21,1; 36,2]*	-
<b>Melhoria na fibrose hepática e ausência de agravamento da esteatohepatite<sup>4</sup></b>		
Proporção (%) de doentes com resposta <sup>2</sup>	36,8	22,4
Diferença (pontos percentuais) em relação ao placebo <sup>3</sup> [IC 95%]	14,4 [7,5; 21,3]*	-
<b>Resolução da esteatohepatite e melhoria da fibrose hepática<sup>5</sup></b>		
Proporção (%) de doentes com resposta <sup>2</sup>	32,7	16,1
Diferença (pontos percentuais) em relação ao placebo <sup>3</sup> [IC 95%]	16,5 [10,2; 22,8]*	-
<b>Peso corporal</b>		
Valor inicial (kg)	95,4	97,6
Varição (%) desde o valor inicial <sup>6</sup>	-10,5	-2,0
Diferença (pontos percentuais) em relação ao placebo <sup>6</sup> [IC 95%]	-8,5 [-9,5; -7,4]*	-
<b>Rigidez hepática avaliada por TE</b>		
Número de doentes no início do ensaio <sup>7</sup>	417	216
Valor inicial (kPa) <sup>8</sup>	11,5	11,6
Varição (%) desde o valor inicial <sup>6</sup>	-31,1	-13,5
Diferença relativa (%) em relação ao placebo <sup>6</sup> [IC 95%]	-20,4 [-25,9; -14,4]	-
<b>Pontuação ELF</b>		
Valor inicial	10,0	10,0
Varição desde o valor inicial <sup>6</sup>	-0,57	0,01

	<b>Semaglutido 2,4 mg</b>	<b>Placebo</b>
Diferença em relação ao placebo <sup>6</sup> [IC 95%]	-0,57 [-0,68; -0,47]	-
<b>ALT</b>		
Valor inicial (unidades/l) <sup>8</sup>	57,1	56,4
Variação (%) desde o valor inicial <sup>6</sup>	-52,1	-22,2
Diferença relativa (%) em relação ao placebo <sup>6</sup> [IC 95%]	-38,5 [-43,4; -33,1]	-
<b>AST</b>		
Valor inicial (unidades/l) <sup>8</sup>	46,9	45,9
Variação (%) desde o valor inicial <sup>6</sup>	-44,9	-17,1
Diferença relativa (%) em relação ao placebo <sup>6</sup> [IC 95%]	-33,5 [-37,9; -28,9]	-

ALT: alanina transaminase, AST: aspartato aminotransferase, ELF: *Enhanced Liver Fibrosis*, TE: elastografia transitória

\*  $p < 0,0001$  (2 lados, sem ajuste) para superioridade.

<sup>1</sup> A resolução da esteatohepatite é definida como uma pontuação de atividade da doença hepática gorda não alcoólica (NAS) de 0–1 para a inflamação, 0 para a balonização e qualquer valor para a esteatose (de acordo com a *Clinical Research Network* da esteatohepatite não alcoólica (CRN da NASH)). A fibrose é classificada na escala de fibrose da CRN da NASH de 0 a 4.

<sup>2</sup> As observações em falta foram imputadas com recurso a imputação múltipla (IM), baseada no grupo de referência não-condicional.

<sup>3</sup> Estimada com um teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado pelo estado da diabetes no início do ensaio e pelo estado da fibrose no início do ensaio.

<sup>4</sup> A melhoria na fibrose é definida como  $\geq 1$  grau de melhoria na escala de fibrose da CRN da NASH. A ausência de agravamento da esteatohepatite é definida como nenhum aumento desde o início do ensaio na pontuação de NAS para a balonização, inflamação ou esteatose.

<sup>5</sup> A resolução da esteatohepatite é definida como uma NAS de 0–1 para a inflamação, 0 para a balonização e qualquer valor para a esteatose (de acordo com a CRN da NASH). A melhoria na fibrose é definida como  $\geq 1$  grau de melhoria na escala de fibrose da CRN da NASH.

<sup>6</sup> Estimada utilizando um modelo ANCOVA com recurso a imputação múltipla, baseada no grupo de referência não-condicional.

<sup>7</sup> Doentes de centros com equipamento disponível.

<sup>8</sup> Média geométrica.

### *Segurança cardiovascular*

Com base nos resultados do SELECT, um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e orientado por acontecimentos, que incluiu 17 604 doentes com doença cardiovascular estabelecida e  $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ , não existe qualquer sinal de problemas de segurança cardiovascular prejudiciais, com um *hazard ratio* (HR) de 0,80, [0,72; 0,90] [IC 95%], para acontecimentos cardiovasculares adversos graves (MACE), definidos como um *endpoint* composto que consiste em morte cardiovascular (incluindo causa de morte indeterminada), enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. Cada componente contribuiu para a redução de MACE.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados de estudos com Kayshild em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de MASH (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em comparação com o GLP-1 nativo, o semaglutido tem uma semivida prolongada de, aproximadamente, 1 semana, tornando-o adequado para a administração uma vez por semana por via subcutânea. O principal mecanismo de prorrogação é a ligação à albumina, o que resulta na diminuição da depuração renal e proteção contra a degradação metabólica. Além disso, o semaglutido está estabilizado em relação à degradação pela enzima DPP-4.

### Absorção

A concentração média de semaglutido no estado estacionário, após a administração subcutânea da dose de manutenção de semaglutido, foi de, aproximadamente, 80 nmol/l em doentes com MASH e F2 ou F3, com base nos dados de um ensaio de fase 3a, onde 90% dos doentes apresentavam concentrações médias entre 52 nmol/l e 122 nmol/l. A exposição ao semaglutido no estado estacionário aumentou proporcionalmente com doses desde 0,25 mg até 2,4 mg uma vez por semana. A exposição no estado estacionário esteve estável com o tempo, conforme avaliado até à semana 72. Foi alcançada uma exposição semelhante com a administração subcutânea de semaglutido no abdómen, na coxa ou na parte superior do braço. A biodisponibilidade absoluta do semaglutido foi de 89%.

### Distribuição

O volume médio da distribuição de semaglutido após a administração subcutânea em doentes com MASH e F2 ou F3 foi de, aproximadamente, 13,7 l. O semaglutido ligou-se extensamente à albumina plasmática (> 99%).

### Biotransformação

Antes da excreção, o semaglutido é extensamente metabolizado através da clivagem proteolítica da cadeia principal do péptido e beta-oxidação sequencial da cadeia lateral de ácidos gordos. A enzima endopeptidase neutra (NEP) foi identificada como uma das enzimas metabólicas ativas.

### Eliminação

As principais vias de excreção de material associado ao semaglutido são através da urina e fezes. Aproximadamente 3% da dose absorvida foi excretada como semaglutido intacto através da urina. A depuração de semaglutido em doentes com MASH e F2 ou F3 foi de, aproximadamente, 0,05 l/h. Com uma semivida de eliminação de, aproximadamente, 1 semana, o semaglutido estará presente na circulação durante cerca de 7 semanas após a última dose de 2,4 mg.

### Populações especiais

#### *Idosos*

A idade não teve qualquer efeito na farmacocinética do semaglutido, com base nos dados dos ensaios de fase 2 e fase 3 que incluíram doentes de 18–80 anos de idade.

#### *Género, raça e etnia*

O género (494 mulheres, 326 homens), a raça (Branca e outros (641 doentes), Asiática (179 doentes)) e a etnia (Hispanica ou Latina (137 doentes), não Hispanica ou não Latina (683 doentes)) não tiveram qualquer efeito na farmacocinética do semaglutido, com base nos dados dos ensaios de fase 2 e fase 3.

#### *Peso corporal*

O peso corporal teve um efeito na exposição do semaglutido. Um peso corporal mais elevado foi associado a uma exposição mais baixa; uma diferença de 20% no peso corporal entre indivíduos irá resultar numa diferença aproximada de 19% na exposição. A dose semanal de 2,4 mg de semaglutido proporcionou exposições sistémicas adequadas no intervalo de peso corporal de 42,7–206 kg.

### *Compromisso renal*

O compromisso renal não teve impacto na farmacocinética do semaglutido de forma clinicamente relevante. Esta situação foi verificada com uma dose única de 0,5 mg de semaglutido para doentes com diferentes graus de compromisso renal (ligeiro, moderado, grave ou doentes em diálise), comparativamente aos doentes com uma função renal normal. A mesma situação foi também verificada para doentes com MASH e insuficiência renal ligeira a moderada, com base nos dados dos ensaios de fase 2 e fase 3.

### *Compromisso hepático*

O compromisso hepático não teve qualquer impacto na exposição do semaglutido. A farmacocinética do semaglutido foi avaliada em doentes com diferentes graus de compromisso hepático (ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B), grave (Child-Pugh C)) e comparada com a de doentes com função hepática normal num estudo com uma dose única de 0,5 mg de semaglutido.

### *Fibrose hepática*

O estágio de fibrose hepática (F1 a F4c) não teve qualquer efeito na exposição do semaglutido, com base nos dados dos ensaios de fase 2 e fase 3.

### *Estado da diabetes*

A diabetes tipo 2 não teve qualquer impacto na exposição ao semaglutido, com base nos dados dos ensaios de fase 2 e fase 3.

### *Imunogenicidade*

O desenvolvimento de anticorpos anti-semaglutido durante o tratamento com semaglutido ocorreu raramente (ver secção 4.8) e a resposta não pareceu influenciar a farmacocinética do semaglutido.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de semaglutido não foram estudadas em crianças e adolescentes com MASH com idade inferior a 18 anos.

As propriedades farmacocinéticas de semaglutido foram avaliadas num ensaio clínico em doentes adolescentes com 12 a < 18 anos de idade, com obesidade ou excesso de peso e com, pelo menos, uma comorbilidade relacionada com o peso (124 doentes, peso corporal 61,6-211,9 kg). A exposição ao semaglutido nos adolescentes foi semelhante à dos adultos com obesidade ou excesso de peso.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Os tumores não mortais das células C da tiroide observados em roedores são um efeito de classe para os agonistas do recetor de GLP-1. Em estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos e ratinhos, o semaglutido causou tumores das células C da tiroide em exposições clinicamente relevantes. Não foram observados quaisquer outros tumores relacionados com o tratamento. Os tumores das células C do roedor são causados por um mecanismo específico e não genotóxico mediado pelo recetor de GLP-1, ao qual os roedores são particularmente sensíveis. A importância para o ser humano é considerada baixa, mas não pode ser completamente excluída.

Em estudos de fertilidade em ratos, o semaglutido não afetou o acasalamento nem a fertilidade masculina. Nos ratos fêmea, observou-se um aumento na duração do ciclo estral e uma pequena redução nos corpos amarelos (ovulações) em doses associadas à perda de peso corporal materno.

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos, o semaglutido causou uma embriotoxicidade abaixo das exposições clinicamente relevantes. O semaglutido causou reduções acentuadas no peso corporal materno e reduções na sobrevivência e crescimento embrionário. Nos fetos, foram observadas importantes malformações esqueléticas e viscerais, incluindo efeitos nos ossos longos, costelas, vértebras, cauda, vasos sanguíneos e ventrículos cerebrais. As avaliações mecanicistas indicaram que a embriotoxicidade envolveu um compromisso mediado pelo recetor de GLP-1 do fornecimento de

nutrientes ao embrião através do saco vitelino do rato. Devido às diferenças de espécie no que toca à anatomia e função do saco vitelino e devido à falta de expressão do recetor de GLP-1 no saco vitelino dos primatas não humanos, considera-se improvável que este mecanismo seja relevante para o ser humano. Contudo, um efeito direto do semaglutido sobre o feto não pode ser excluído.

Em estudos de toxicidade no desenvolvimento em coelhos e macacos cinomolgos, observou-se um aumento de perdas gestacionais e um ligeiro aumento na incidência de malformações fetais em exposições clinicamente relevantes. Os dados coincidiram com uma perda acentuada de peso corporal materno de até 16%. Não se sabe se estes efeitos estão relacionados com a diminuição do consumo de alimento materno como efeito direto do GLP-1.

O crescimento e desenvolvimento pós-natal foram avaliados em macacos cinomolgos. Os bebés eram ligeiramente mais pequenos no parto, mas recuperaram durante o período de aleitamento.

Em ratos jovens, o semaglutido causou um atraso na maturação sexual, tanto nos machos como nas fêmeas. Estes atrasos não tiveram impacto na fertilidade e na capacidade reprodutiva de ambos os sexos nem na capacidade das fêmeas de manter a gravidez.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Fosfato dissódico di-hidratado  
Propilenoglicol  
Fenol  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

Antes da primeira utilização: 3 anos.  
Após a primeira utilização: 6 semanas. Conservar a temperatura inferior a 30 °C ou no frigorífico (2 °C a 8 °C).

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Manter afastado do elemento de refrigeração.  
Não congelar.

Manter a tampa da caneta colocada, quando não a estiver a utilizar, para a proteger da luz.

Para condições de conservação após a primeira utilização do medicamento, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Cartucho de vidro de 1,5 ml ou de 3 ml (vidro de tipo I) fechado numa das extremidades com um êmbolo de borracha (clorobutilo) e na outra extremidade com uma tampa de alumínio com uma membrana de borracha laminada (bromobutilo/poliisopreno) inserida. O cartucho é montado numa caneta pré-cheia descartável de polipropileno, polioximetileno, policarbonato e acrilonitrilo-butadieno-estireno.

Embalagem com 1 caneta pré-cheia e 4 agulhas NovoFine Plus descartáveis.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Kayshild não deve ser utilizado se não tiver um aspeto límpido e incolor.  
A caneta não deve ser utilizada se tiver sido congelada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

A caneta destina-se a utilizações múltiplas. Contém quatro (4) doses. Após a injeção das 4 doses, poderá sobrar ainda solução na caneta, apesar de terem sido corretamente administradas. Qualquer solução remanescente é insuficiente para uma dose e a caneta deve ser descartada.

Os doentes devem ser aconselhados a descartar a agulha após cada injeção, de acordo com os requisitos locais, e a guardar a caneta de Kayshild sem a agulha colocada. Isso pode evitar o entupimento das agulhas, contaminações, infeções, o risco de verter solução e a administração de doses incorretas.

A caneta destina-se exclusivamente a utilização individual.

Kayshild pode ser administrado com agulhas descartáveis de 30G, 31G e 32G, até 8 mm de comprimento.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14.º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): NN9931-4553 (ESSENCE) Para confirmar a eficácia e a segurança do semaglutido em adultos com esteatohepatite associada a disfunção metabólica (MASH) não cirrótica, com fibrose hepática moderada a avançada (estádios F2 a F3 de fibrose), o Titular da AIM deve submeter os resultados finais do NN9931-4553 (ESSENCE), um estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo.	31-dez-2029

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kayshild 0,25 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
semaglutido

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada caneta pré-cheia contém 1 mg de semaglutido em 1,5 ml (0,68 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico/hidróxido de sódio (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

solução injetável  
FlexTouch  
1 caneta e 4 agulhas descartáveis (1 caneta = 4 doses)

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

via subcutânea  
uma vez por semana

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Utilizar Kayshild uma vez por semana

Escreva o dia da semana que escolheu para a injeção

Injetei a minha dose semanal nas datas abaixo

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Abrir aqui

Levantar aqui

<input type="text"/>
----------------------

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não guardar a caneta com a agulha colocada.  
Para ser utilizado apenas por uma pessoa.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Após a primeira utilização da caneta, conservar a temperatura inferior a 30 °C ou no frigorífico. Não congelar.  
Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.  
Descartar a caneta 6 semanas após a primeira utilização.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/26/2019/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kayshild 0,25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Kayshild 0,25 mg injetável  
FlexTouch  
semaglutido  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

via subcutânea  
uma vez por semana

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1,5 ml  
(4 doses)

**6. OUTROS**

Novo Nordisk A/S

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kayshild 0,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
semaglutido

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada caneta pré-cheia contém 2 mg de semaglutido em 3 ml (0,68 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico/hidróxido de sódio (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

solução injetável

FlexTouch

1 caneta e 4 agulhas descartáveis (1 caneta = 4 doses)

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

via subcutânea  
uma vez por semana

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Utilizar Kayshild uma vez por semana

Escreva o dia da semana que escolheu para a injeção

Injetei a minha dose semanal nas datas abaixo

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Abrir aqui

Levantar aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não guardar a caneta com a agulha colocada.  
Para ser utilizado apenas por uma pessoa.

**8 PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Após a primeira utilização da caneta, conservar a temperatura inferior a 30 °C ou no frigorífico. Não congelar.  
Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.  
Descartar a caneta 6 semanas após a primeira utilização.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/26/2019/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kayshild 0,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Kayshild 0,5 mg injetável  
FlexTouch  
semaglutido  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

via subcutânea  
uma vez por semana

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 ml  
(4 doses)

**6. OUTROS**

Novo Nordisk A/S

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kayshild 1 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
semaglutido

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada caneta pré-cheia contém 4 mg de semaglutido em 3 ml (1,34 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico/hidróxido de sódio (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

solução injetável  
FlexTouch  
1 caneta e 4 agulhas descartáveis (1 caneta = 4 doses)

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

via subcutânea  
uma vez por semana

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Utilizar Kayshild uma vez por semana

Escreva o dia da semana que escolheu para a injeção

Injetei a minha dose semanal nas datas abaixo

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Abrir aqui

Levantar aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não guardar a caneta com a agulha colocada.  
Para ser utilizado apenas por uma pessoa.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Após a primeira utilização da caneta, conservar a temperatura inferior a 30 °C ou no frigorífico. Não congelar.  
Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.  
Descartar a caneta 6 semanas após a primeira utilização.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/26/2019/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kayshild 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Kayshild 1 mg injetável  
FlexTouch  
semaglutido  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

via subcutânea  
uma vez por semana

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 ml  
(4 doses)

**6. OUTROS**

Novo Nordisk A/S

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kayshild 1,7 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
semaglutido

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada caneta pré-cheia contém 6,8 mg de semaglutido em 3 ml (2,27 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico/hidróxido de sódio (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

solução injetável

FlexTouch

1 caneta e 4 agulhas descartáveis (1 caneta = 4 doses)

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

via subcutânea  
uma vez por semana

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Utilizar Kayshild uma vez por semana

Escreva o dia da semana que escolheu para a injeção

Injetei a minha dose semanal nas datas abaixo

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Abrir aqui

Levantar aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não guardar a caneta com a agulha colocada.  
Para ser utilizado apenas por uma pessoa.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Após a primeira utilização da caneta, conservar a temperatura inferior a 30 °C ou no frigorífico. Não congelar.  
Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.  
Descartar a caneta 6 semanas após a primeira utilização.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/26/2019/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kayshild 1,7 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Kayshild 1,7 mg injetável  
FlexTouch  
semaglutido  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

via subcutânea  
uma vez por semana

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 ml  
(4 doses)

**6. OUTROS**

Novo Nordisk A/S

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kayshild 2,4 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
semaglutido

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada caneta pré-cheia contém 9,6 mg de semaglutido em 3 ml (3,2 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico/hidróxido de sódio (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

solução injetável  
FlexTouch  
1 caneta e 4 agulhas descartáveis (1 caneta = 4 doses)

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

via subcutânea  
uma vez por semana

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Utilizar Kayshild uma vez por semana

Escreva o dia da semana que escolheu para a injeção

Injetei a minha dose semanal nas datas abaixo

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Abrir aqui

Levantar aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não guardar a caneta com a agulha colocada.  
Para ser utilizado apenas por uma pessoa.

**8 PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Após a primeira utilização da caneta, conservar a temperatura inferior a 30 °C ou no frigorífico. Não congelar.  
Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.  
Descartar a caneta 6 semanas após a primeira utilização.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/26/2019/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kayshild 2,4 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Kayshild 2,4 mg injetável  
FlexTouch  
semaglutido  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

via subcutânea  
uma vez por semana

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 ml  
(4 doses)

**6. OUTROS**

Novo Nordisk A/S

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Kayshild 0,25 mg solução injetável em caneta pré-cheia**

**Kayshild 0,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia**

**Kayshild 1 mg solução injetável em caneta pré-cheia**

**Kayshild 1,7 mg solução injetável em caneta pré-cheia**

**Kayshild 2,4 mg solução injetável em caneta pré-cheia**

semaglutido

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### O que contém este folheto

1. O que é Kayshild e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kayshild
3. Como utilizar Kayshild
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kayshild
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Kayshild e para que é utilizado

Kayshild é um medicamento que contém a substância ativa semaglutido. É utilizado em conjunto com a dieta e o exercício físico para tratar adultos com esteatohepatite associada a disfunção metabólica (MASH). É utilizado em adultos com fibrose do fígado (cicatrização) moderada a avançada, sem cirrose (cicatrização grave e irreversível). A MASH é uma condição em que a gordura se acumula no fígado, o que pode causar inflamação, lesões no fígado e o desenvolvimento de cicatrização do tecido do fígado.

A substância ativa em Kayshild, o semaglutido, é semelhante a uma hormona natural chamada péptido-1 semelhante ao glucagom (GLP-1). No fígado, reduz as lesões hepáticas, provavelmente devido à melhoria de fatores metabólicos, como a perda de peso, a melhoria dos níveis de açúcar e de lípidos no sangue e a diminuição da inflamação.

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar Kayshild

##### **Não utilize Kayshild**

- se tem alergia ao semaglutido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Kayshild.

A utilização de Kayshild não é recomendada se:

- tiver diabetes tipo 1,
- tiver a função dos rins gravemente diminuída,
- tiver a função do fígado moderadamente ou gravemente diminuída e MASH,
- tiver insuficiência cardíaca grave,
- tiver doença do olho provocada pela diabetes (retinopatia).

Existe pouca experiência com Kayshild em doentes com:

- idade igual ou superior a 75 anos,
- a função do fígado moderadamente ou gravemente diminuída,
- doença inflamatória intestinal,
- MASH e um índice de massa corporal (IMC) inferior a 25 kg/m<sup>2</sup> (ou um IMC inferior a 23 kg/m<sup>2</sup> para a população asiática).

Consulte o seu médico se alguma das situações acima se aplicar a si.

Se sabe que vai ser submetido a uma cirurgia na qual estará sob anestesia (sedado), informe o seu médico de que está a tomar Kayshild.

- **Desidratação**

Durante o tratamento com Kayshild, pode sentir-se maldisposto (náuseas) ou doente (vómitos), ou ter diarreia. Estes efeitos indesejáveis podem causar desidratação (perda de líquidos). É importante que beba líquidos suficientes para evitar a desidratação. Isto é particularmente importante se tiver problemas de rins. Fale com o seu médico se tiver quaisquer perguntas ou preocupações.

- **Inflamação do pâncreas**

Se sentir uma dor intensa e constante na zona do estômago (ver secção 4) – fale imediatamente com um médico, uma vez que pode ser um sinal de inflamação do pâncreas (pancreatite aguda).

- **Pessoas com diabetes tipo 2**

Kayshild não pode ser utilizado como um substituto da insulina. Não utilize Kayshild em associação com outros medicamentos que contêm agonistas do recetor de GLP-1 (tais como, liraglutido, dulaglutido, exenatido ou lixisenatido).

- **Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia)**

A administração de uma sulfonilureia ou uma insulina com Kayshild poderá aumentar o risco de baixos níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia). Veja a secção 4 para os sinais de aviso de níveis baixos de açúcar no sangue. O seu médico poderá pedir-lhe para testar os seus níveis de açúcar no sangue. Esta medição ajudará o seu médico a decidir se a dose de sulfonilureia ou de insulina precisa de ser alterada para reduzir o risco de baixo nível de açúcar no sangue.

- **Doença do olho provocada pela diabetes (retinopatia)**

Se tem doença do olho provocada pela diabetes e está a usar insulina, este medicamento pode levar a um agravamento da sua visão e esta situação poderá requerer tratamento. As rápidas melhorias do controlo do açúcar no sangue podem levar a um agravamento temporário da doença do olho provocada pela diabetes. Se tiver doença do olho provocada pela diabetes e tiver problemas nos olhos enquanto estiver a tomar este medicamento, fale com o seu médico.

- **Alterações súbitas na sua visão**

Se notar uma perda súbita de visão ou um agravamento rápido da visão durante o tratamento com este medicamento, contacte imediatamente o seu médico para obter aconselhamento. Isto pode ser causado por um efeito indesejável muito raro chamado neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIAN) (ver secção 4: “Efeitos indesejáveis graves”). O seu médico

poderá encaminhá-lo para um exame oftalmológico e poderá ser necessário interromper o tratamento com este medicamento.

- **Doentes com atraso no esvaziamento gástrico (gastroparesia)**

Se tiver um esvaziamento gástrico lento (retardado) (chamado de gastroparesia), a utilização de Kayshild pode levar a acontecimentos adversos gastrointestinais graves ou de grande intensidade. Fale com o seu médico antes de utilizar Kayshild.

### **Crianças e adolescentes**

A segurança e eficácia de Kayshild em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estudadas, não sendo recomendada a utilização de Kayshild nesta população.

### **Outros medicamentos e Kayshild**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em especial, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar medicamentos que contenham:

- Varfarina ou outros medicamentos semelhantes tomados por via oral para reduzir a coagulação do sangue (anticoagulantes orais). Quando inicia o tratamento com, por exemplo, varfarina ou medicamentos semelhantes, poderá necessitar de fazer análises frequentes ao sangue para determinar a capacidade de coagulação do seu sangue.

### **Gravidez e amamentação**

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, dado que se desconhece se pode prejudicar o feto. Por conseguinte, a utilização de contraceptivos é recomendada enquanto tomar este medicamento. Se pretender ficar grávida, deverá deixar de tomar este medicamento com, pelo menos, dois meses de antecedência. Se está grávida ou engravidar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar durante a utilização deste medicamento, fale imediatamente com o seu médico, uma vez que o seu tratamento terá de ser interrompido.

Não utilize este medicamento se estiver a amamentar, dado que se desconhece se o medicamento passa para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É pouco provável que Kayshild afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Alguns doentes podem sentir tonturas durante o tratamento com Kayshild, especialmente durante os primeiros 4 meses de tratamento (ver secção 4). Se sentir tonturas, tenha um cuidado redobrado ao conduzir ou utilizar máquinas. Se precisar de mais informações, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### *Pessoas com diabetes tipo 2*

Se utilizar este medicamento em associação com uma sulfonilureia ou insulina, o nível de açúcar no sangue pode baixar (hipoglicemia), podendo reduzir a sua capacidade de concentração. Evite conduzir ou utilizar máquinas se sentir sinais de baixo nível de açúcar no sangue. Veja na secção 2, “Advertências e precauções”, para obter informações sobre o risco acrescido de baixo nível de açúcar no sangue e a secção 4 para os sinais de aviso de baixo nível de açúcar no sangue. Fale com o seu médico para obter mais informações.

### **Kayshild contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### 3. Como utilizar Kayshild

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

#### Quantidade a utilizar

A dose recomendada é de 2,4 mg uma vez por semana.

O seu tratamento irá começar numa dose baixa, que será aumentada gradualmente ao longo de 16 semanas de tratamento.

- Quando começar a utilizar Kayshild, a dose inicial é de 0,25 mg uma vez por semana.
- O seu médico irá instruí-lo a aumentar gradualmente a sua dose a cada 4 semanas, até atingir a dose recomendada de 2,4 mg uma vez por semana.
- Assim que atingir a dose recomendada de 2,4 mg, não aumente mais esta dose.
- Caso se sinta muito incomodado com enjoos (náuseas) ou se sinta doente (com vômitos), fale com o seu médico para adiar o aumento da dose ou para reduzir para a dose anterior até os sintomas melhorarem.

Habitualmente, ser-lhe-á indicado que siga a tabela abaixo.

Aumento da dose	Dose semanal
Semana 1–4	0,25 mg
Semana 5–8	0,5 mg
Semana 9–12	1 mg
Semana 13–16	1,7 mg
A partir da semana 17	2,4 mg

O seu médico irá avaliar o seu tratamento regularmente.

#### Como é administrado Kayshild

Kayshild é administrado na forma de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea). Não injete a solução numa veia ou num músculo.

- Os melhores locais para administrar a injeção são a frente da parte superior do seu braço, a parte superior das pernas ou a barriga.
- Antes de utilizar a caneta pela primeira vez, o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irão mostrar-lhe como utilizá-la.

São fornecidas instruções mais pormenorizadas sobre como utilizar a caneta no verso deste folheto.

#### Pessoas com diabetes tipo 2

Informe o seu médico se tiver diabetes tipo 2. O seu médico poderá ajustar a dose dos seus medicamentos para a diabetes, de forma a evitar que fique com níveis baixos de açúcar no sangue.

#### Quando utilizar Kayshild

- Deverá utilizar este medicamento uma vez por semana no mesmo dia de cada semana, se possível.
- Pode administrar a injeção a qualquer hora do dia – independentemente das refeições.

Se necessário, pode alterar o dia da sua injeção semanal deste medicamento desde que tenham passado, pelo menos, 3 dias desde a sua última injeção. Depois de selecionar um novo dia para administrar a dose, continue com a administração uma vez por semana.

#### Se utilizar mais Kayshild do que deveria

Fale com o seu médico imediatamente. Pode sentir efeitos indesejáveis, tais como sensação de má disposição (náuseas), sentir-se doente (vômitos) ou ter diarreia, o que pode causar desidratação (perda de líquidos).

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Kayshild**

Caso se tenha esquecido de injetar uma dose e:

- tenham passado 5 dias ou menos desde que deveria ter utilizado Kayshild, utilize-o assim que se lembrar. Injete a dose seguinte, como habitualmente, no dia previsto.
- tenham passado mais de 5 dias desde que deveria ter utilizado Kayshild, ignore a dose não administrada. Injete a dose seguinte, como habitualmente, no dia previsto.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de utilizar Kayshild**

Não interrompa a utilização deste medicamento sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis graves**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Complicações da doença do olho provocada pela diabetes (retinopatia diabética). Se tiver diabetes, deverá informar o seu médico caso tenha problemas nos olhos, tais como alterações na visão, durante o tratamento com este medicamento.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Pâncreas inflamado (pancreatite aguda). Os sinais de inflamação do pâncreas podem incluir dor intensa e prolongada no seu estômago, e a dor pode passar para as suas costas. Deve consultar o seu médico imediatamente se tiver estes sintomas.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Reações alérgicas graves (reações anafiláticas, angioedema). Deve procurar ajuda médica imediatamente e informar o seu médico, assim que possível, se sentir sintomas como dificuldade em respirar, inchaço, tonturas, batimento rápido do coração, transpiração e perda de consciência ou um inchaço rápido sob a pele em áreas como a face, a garganta, os braços e as pernas, o que pode ser potencialmente fatal se o inchaço da garganta bloquear as vias respiratórias.

**Muito raros** (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)

- Uma condição médica do olho chamada neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIAN), que pode causar perda de visão num dos seus olhos sem qualquer dor. Deve contactar imediatamente o seu médico se notar um agravamento súbito ou gradual da sua visão (ver secção 2: “Alterações súbitas na sua visão”).

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Obstrução do intestino. Uma forma grave de prisão de ventre com sintomas adicionais, tais como dor de estômago, inchaço, vômitos, etc.

### **Outros efeitos indesejáveis**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- sensação de má disposição (náuseas)
- sentir-se doente (vômitos)
- diarreia

- prisão de ventre
- dor de estômago
- sensação de fraqueza ou cansaço

– estes efeitos são observados principalmente durante o aumento da dose e geralmente desaparecem com o tempo.

#### **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- sensação de tonturas
- mal-estar no estômago ou indigestão
- arrotos
- gases (flatulência)
- inchaço do estômago
- estômago inflamado (“gastrite”) – os sintomas incluem dor de estômago, sensação de má disposição (náuseas) ou de doença (vômitos)
- refluxo ou azia – também chamado de “doença do refluxo gastroesofágico”
- pedras na vesícula
- queda de cabelo
- reações no local da injeção
- alteração da sensação da pele
- atraso no esvaziamento do estômago
- aumento das enzimas pancreáticas (como a lipase), verificado nos resultados de análises sanguíneas
- inflamação do estômago e do intestino (gastroenterite)
- tensão arterial baixa
- alteração do sabor da comida ou das bebidas
- baixo nível de açúcar no sangue (hipoglicemia) em doentes com diabetes tipo 2.

Os sinais de aviso de um nível baixo de açúcar no sangue podem surgir subitamente. Estes podem incluir: suores frios, pele pálida e fria, dores de cabeça, batimento rápido do coração, sensação de má disposição (náuseas) ou sensação de muita fome, alterações na visão, sonolência ou fraqueza, nervosismo, ansiedade ou desorientação, dificuldade de concentração ou tremores.

O seu médico irá informá-lo sobre como tratar o nível baixo de açúcar no sangue e o que deve fazer se sentir estes sinais de aviso.

O baixo nível de açúcar no sangue é mais provável de acontecer se também estiver a tomar uma sulfonilureia ou insulina. O seu médico poderá reduzir a dose destes medicamentos antes de começar a utilizar este medicamento.

#### **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- batimento rápido do coração
- aumento das enzimas pancreáticas (como a amilase), verificado nos resultados de análises sanguíneas
- sensação de tontura ou vertigens ao levantar-se ou sentar-se devido a uma descida da tensão arterial.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Kayshild**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na caneta e na embalagem exterior após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

### **Antes da abertura**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Manter afastado do elemento de refrigeração.

### **Durante a utilização**

- Pode guardar a caneta durante 6 semanas quando conservada a temperatura inferior a 30 °C ou no frigorífico (2 °C – 8 °C), afastada do elemento de refrigeração. Não congelar Kayshild e não utilizar caso tenha sido congelado.
- Quando não estiver a utilizar a caneta, mantenha a tampa da caneta colocada para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução não está transparente e incolor.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Kayshild**

- A substância ativa é o semaglutido.

*Kayshild 0,25 mg solução injetável*

Cada caneta pré-cheia contém 1 mg de semaglutido em 1,5 ml (0,68 mg/ml).

*Kayshild 0,5 mg solução injetável*

Cada caneta pré-cheia contém 2 mg de semaglutido em 3 ml (0,68 mg/ml).

*Kayshild 1 mg solução injetável*

Cada caneta pré-cheia contém 4 mg de semaglutido em 3 ml (1,34 mg/ml).

*Kayshild 1,7 mg solução injetável*

Cada caneta pré-cheia contém 6,8 mg de semaglutido em 3 ml (2,27 mg/ml).

*Kayshild 2,4 mg solução injetável*

Cada caneta pré-cheia contém 9,6 mg de semaglutido em 3 ml (3,2 mg/ml).

- Os outros componentes são fosfato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico/hidróxido de sódio (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis. Ver também a secção 2 “Kayshild contém sódio” para informações sobre o sódio.

### **Qual o aspeto de Kayshild e conteúdo da embalagem**

Kayshild é uma solução injetável transparente e incolor numa caneta pré-cheia.

Cada caneta pré-cheia contém quatro (4) doses. Após a injeção das 4 doses, poderá sobrar ainda solução na caneta, apesar de terem sido corretamente administradas. Qualquer solução remanescente é insuficiente para uma dose e a caneta deve ser descartada.

Tamanho da embalagem: 1 caneta pré-cheia e 4 agulhas NovoFine Plus descartáveis.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## Instruções sobre a utilização de Kayshild

Antes de começar a utilizar a sua caneta Kayshild uma vez por semana, **leia sempre estas instruções atentamente**, e fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico sobre como injetar Kayshild corretamente.

A caneta Kayshild é uma caneta com um sistema de marcação de dose que **contém quatro das suas doses prescritas de Kayshild, correspondendo a quatro vezes de uma utilização semanal.**

Utilize a tabela que se encontra no interior da tampa da embalagem exterior para saber quantas injeções já fez e quantas doses restam na sua caneta.

Kayshild é comercializado em cinco tipos diferentes de canetas, cada uma das quais contendo uma das seguintes doses prescritas de semaglutido:

**0,25 mg**

**0,5 mg**

**1 mg**

**1,7 mg**

**2,4 mg**

**Comece sempre por verificar o rótulo da sua caneta para se certificar de que contém a dose de Kayshild que lhe foi prescrita.**

A sua caneta foi concebida para ser utilizada com agulhas descartáveis de 30G, 31G e 32G até um comprimento de 8 mm.

### A embalagem contém:

- Caneta de Kayshild
- 4 agulhas NovoFine Plus
- Folheto informativo

## Caneta de Kayshild (exemplo)

**Nota:** A sua caneta pode ter um tamanho e uma cor de rótulo diferentes da caneta apresentada nas figuras. Estas instruções aplicam-se a todas as canetas de Kayshild.



## Agulha NovoFine Plus (exemplo)

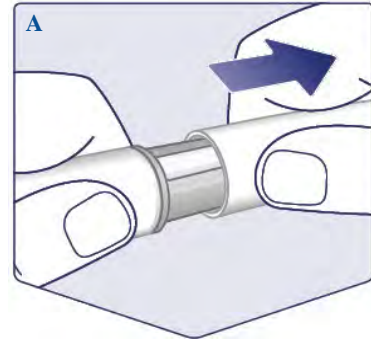


## 1. Prepare a sua caneta com uma agulha nova

**Verifique o nome e a dose da sua caneta para se certificar de que contém a dose de Kayshild que lhe foi prescrita.**

**Retire a tampa da caneta.**

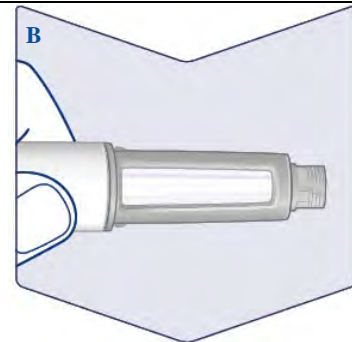
(Ver a figura A).



**Verifique se a solução da sua caneta tem um aspeto transparente e incolor.**

Observe através da janela da caneta. Se Kayshild tiver um aspeto turvo ou com cor, não utilize a caneta.

(Ver figura B).

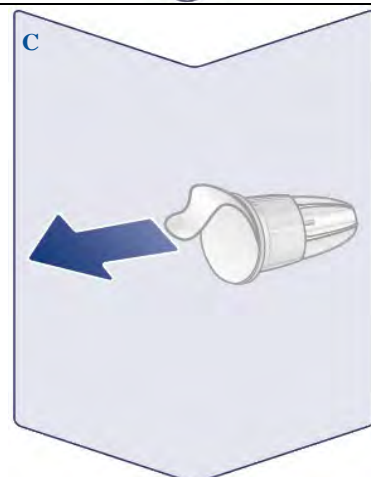


**Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção.**

**Pegue numa agulha** quando estiver pronto para administrar a sua injeção. Certifique-se de que o selo de proteção e a proteção exterior da agulha não apresentam danos. Se observar algum dano, isso pode significar que a esterilidade foi afetada. Descarte a agulha e utilize uma agulha nova.

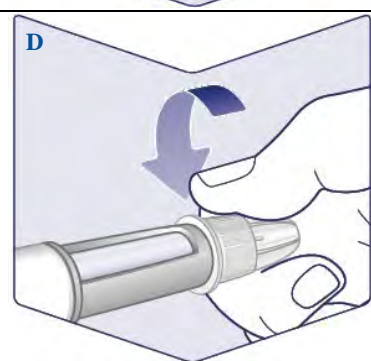
**Retire o selo de proteção.**

(Ver a figura C).



**Encaixe a agulha a direito na caneta. Enrosque-a até estar bem apertada.**

(Ver a figura D).



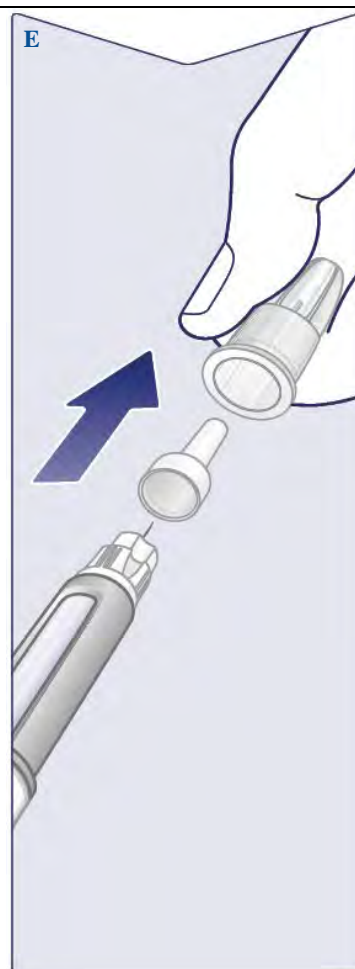
**A agulha está coberta com duas proteções. Tem de retirar ambas as proteções.** Se se esquecer de retirar as duas proteções, não injetará Kayshild.

**Retire a proteção exterior da agulha e guarde-a para a usar posteriormente.** Será necessária após a injeção para retirar a agulha da caneta em segurança.

**Retire a proteção interior da agulha e deite-a fora.** Poderá aparecer uma gota de Kayshild na ponta da agulha. Ainda assim, continua a ser necessário verificar o fluxo de Kayshild se estiver a utilizar uma caneta nova pela primeira vez. Veja **“Verifique o fluxo com cada caneta nova”**.

Nunca utilize uma agulha dobrada ou danificada. Para mais informações sobre o manuseamento das agulhas, veja **“Sobre as suas agulhas”** no final destas instruções.

(Ver a figura E).



#### **Verifique o fluxo com cada caneta nova**

Se a sua caneta de Kayshild já estiver a ser utilizada, avance para o passo **“2. Selecione a sua dose”**.

Verifique o fluxo de Kayshild somente antes da sua **primeira injeção com cada caneta nova**.

Rode o seletor de dose até ver o símbolo de verificação do fluxo (■ ■ ▲).

(Ver a figura F).



Certifique-se de que o símbolo de verificação do fluxo fica alinhado com o indicador de dose.

(Ver a figura G).

G



### Verifique o fluxo

Segure na caneta com a agulha a apontar para cima.

**Pressione e mantenha pressionado o botão injetor** até o marcador de doses voltar a **0**.

O símbolo **0** tem de ficar alinhado com o indicador de dose.

Deverá aparecer uma gota de Kayshild na ponta da agulha. Essa gota indica que a sua caneta está pronta para ser utilizada.

Se não aparecer qualquer gota, verifique novamente o fluxo.

**Esta verificação só deverá ser feita duas vezes.**

Se continuar a não aparecer qualquer gota, **mude a agulha e repita novamente a verificação do fluxo.**

**Não utilize a caneta** se continuar a não aparecer uma gota de Kayshild.

(Ver a figura H).

H



## 2. Selecione a sua dose

Rode o seletor de dose até o **marcador de doses parar e mostrar a dose que lhe foi prescrita.**

(Ver a figura I).



A linha a tracejado (I) no marcador de doses servirá para o guiar até à sua dose.

O seletor de dose emite um clique diferente ao rodar para a frente, para trás ou ao ultrapassar a sua dose. Ouvirá um “clique” sempre que rodar o seletor de dose. Não selecione a dose contando o número de cliques que ouvir.

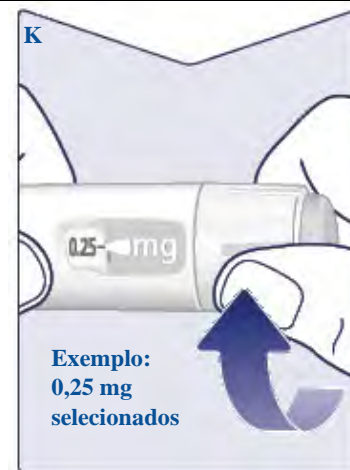
(Ver a figura J).

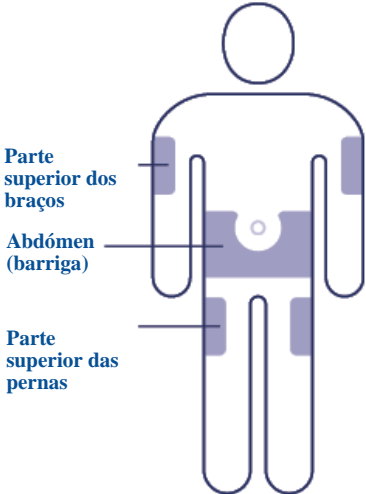
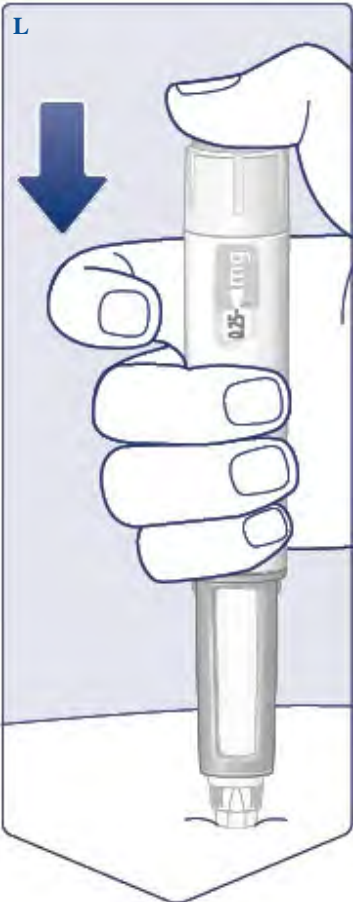
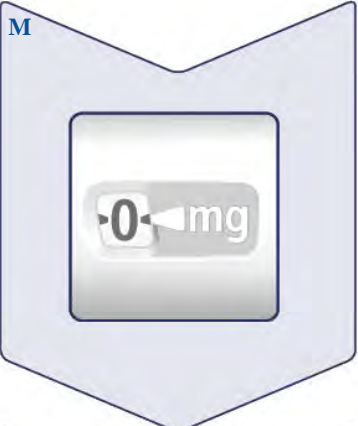



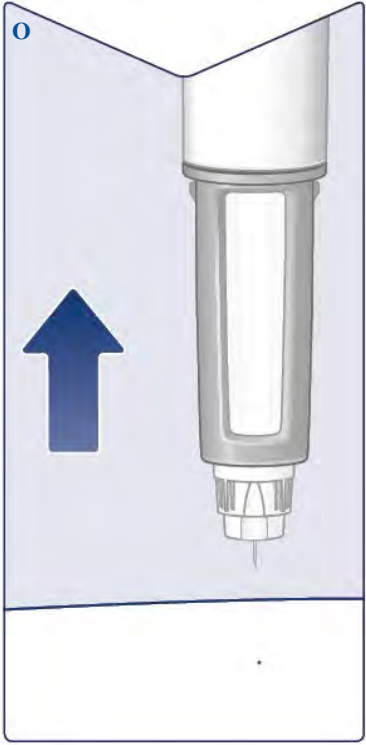
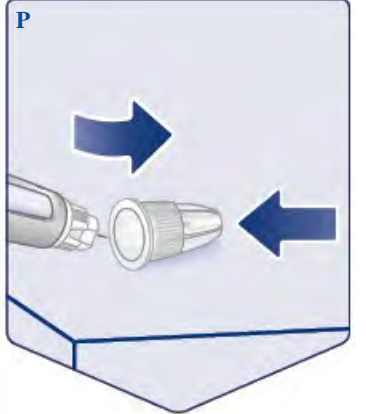
**Quando a dose que lhe foi prescrita ficar alinhada com o indicador de dose, terá selecionado a sua dose.** Nesta figura, a dose **0,25 mg** é apresentada como exemplo.

Se o marcador de doses parar antes de chegar à dose que lhe foi prescrita, consulte a secção **“Tem Kayshild suficiente?”** nas instruções mais abaixo.

(Ver a figura K).



<p><b>Escolha o seu local de injeção</b></p> <p>Escolha entre a parte superior dos braços, a parte superior das pernas ou a zona do abdómen (mantenha uma distância de 5 cm relativamente ao seu umbigo).</p> <p>Pode injetar na mesma área do corpo a cada semana, mas certifique-se de que não o faz no local exato utilizado na última injeção.</p>	 <p>Parte superior dos braços</p> <p>Abdómen (barriga)</p> <p>Parte superior das pernas</p>
<p><b>3. Injete a sua dose</b></p> <p><b>Introduza a agulha na sua pele.</b></p> <p><b>Certifique-se de que consegue ver o marcador de doses.</b> Não o tape com os seus dedos. Isto poderia interromper a injeção.</p> <p>(Ver a figura L).</p>	 <p>L</p>
<p><b>Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses mostrar -0-.</b></p> <p>(Ver a figura M).</p> <p><b>Continue a pressionar o botão injetor com a agulha na sua pele e conte lentamente até 6.</b> O símbolo -0- tem de ficar alinhado com o indicador de dose. Poderá ouvir ou sentir um clique quando o marcador de doses voltar a -0-.</p> <p>(Ver a figura N).</p>	 <p>M</p>

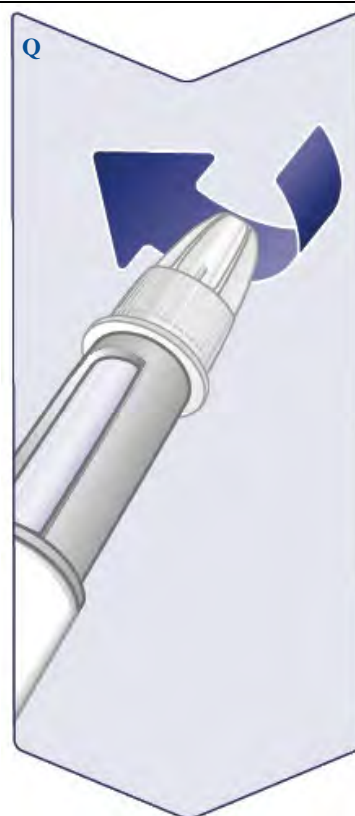
	 <p style="text-align: center;"><b>Conte lentamente</b> <b>1-2-3-4-5-6</b></p>
<p><b>Retire a agulha da sua pele.</b> Se a agulha for retirada antes do tempo, poderá sair um jato de Kayshild pela ponta da agulha e não será administrada a dose completa. Se surgir sangue no local da injeção, pressione levemente o local de modo a parar o sangramento.</p> <p>Poderá ver uma gota de Kayshild na ponta da agulha após a injeção. Isto é normal e não afeta a sua dose.</p> <p>(Ver a figura O).</p>	 <p style="text-align: left; font-size: small;">O</p>
<p><b>4. Após a sua injeção</b></p> <p><b>Insira a ponta da agulha na proteção exterior da agulha</b> sobre uma superfície plana, sem tocar na agulha nem na proteção exterior da agulha.</p> <p><b>Quando a agulha estiver tapada,</b> empurre cuidadosamente a proteção exterior da agulha até estar totalmente colocada.</p> <p>(Ver a figura P).</p>	 <p style="text-align: left; font-size: small;">P</p>

**Desenrosque a agulha** e deite-a fora com cuidado, de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou autoridades locais.

**Nunca tente voltar a colocar a proteção interior da agulha na agulha.** Poderá picar-se com a agulha.

**Descarte sempre a agulha imediatamente após cada injeção**, de modo a evitar o entupimento das agulhas, contaminações, infeções e a administração de doses incorretas. **Nunca guarde a sua caneta com a agulha colocada.**

(Ver a figura Q).




**Coloque a tampa da caneta** na sua caneta após cada utilização para proteger Kayshild da luz.

(Ver a figura R).



Quando a caneta estiver vazia, deite-a fora sem a agulha colocada, conforme as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou autoridades locais.

A tampa da caneta e a embalagem vazia podem ser descartadas no seu lixo doméstico.

<p><b>Sobre as suas agulhas</b></p> <p><b>Como identificar uma agulha entupida ou danificada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se não aparecer <b>0</b> no marcador de doses depois de pressionar continuamente o botão injetor, poderá ter utilizado uma agulha entupida ou danificada.</li> <li>• Neste caso, <b>não</b> recebeu Kayshild – apesar do marcador de doses se ter movido da dose original que marcou.</li> </ul> <p><b>Como agir caso uma agulha esteja entupida</b> Substitua a agulha, conforme descrito em “<b>1. Prepare a sua caneta com uma agulha nova</b>” e siga para “<b>2. Selecione a sua dose</b>”.</p>	
<p><b>Cuidados a ter com a sua caneta</b></p> <p>Trate a sua caneta com cuidado. O manuseamento indevido ou uma má utilização podem causar doses incorretas. Se tal acontecer, poderá não obter o efeito pretendido de Kayshild.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte a parte detrás deste folheto para ler as condições de conservação da sua caneta.</li> <li>• <b>Não injete Kayshild que tenha sido exposto à luz solar direta.</b></li> <li>• <b>Não coloque Kayshild no gelo e nunca injete Kayshild que tenha sido congelado.</b> Descarte a caneta.</li> <li>• <b>Não deixe cair a sua caneta</b> nem bata com a mesma contra superfícies duras.</li> <li>• <b>Não tente voltar a encher a sua caneta.</b> Quando estiver vazia, a caneta terá de ser descartada.</li> <li>• <b>Não tente reparar a sua caneta</b> ou desmontá-la.</li> <li>• <b>Não exponha a sua caneta ao pó, sujidade ou líquidos.</b></li> <li>• <b>Não lave, molhe ou lubrifique a sua caneta.</b> Esta pode ser limpa com um detergente suave num pano húmido.</li> </ul>	
<p><b>Tem Kayshild suficiente?</b></p> <p>Se o marcador de doses parar antes de atingir a dose que lhe foi prescrita, é porque não há Kayshild suficiente para uma dose completa. Descarte a caneta e utilize uma nova caneta de Kayshild.</p>	
<p><b>⚠ Informação importante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Injete apenas uma dose de Kayshild uma vez por semana.</b> Se não utilizar o seu Kayshild como lhe foi prescrito, poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.</li> <li>• Se utilizar mais do que um tipo de medicamento injetável, é muito <b>importante verificar o nome e a dose</b> no rótulo da sua caneta <b>antes de a utilizar.</b></li> <li>• <b>Não utilize esta caneta sem ajuda se tiver problemas de visão e não conseguir seguir estas instruções.</b> Peça ajuda a uma pessoa com boa visão e que tenha recebido formação para utilizar a caneta de Kayshild.</li> <li>• Mantenha sempre a caneta e as agulhas <b>fora da vista e do alcance de terceiros, especialmente de crianças.</b></li> <li>• <b>Nunca partilhe</b> a sua caneta ou as suas agulhas com outras pessoas.</li> </ul>	

- **As agulhas destinam-se exclusivamente a uma única utilização. Nunca reutilize as suas agulhas**, pois isso poderá originar agulhas entupidas, contaminações, infecções e administração de doses incorretas.
- Os prestadores de cuidados têm de **ter muito cuidado ao manusear agulhas já usadas**, para evitar ferimentos e infecções provocadas por picadas acidentais com a agulha.

**ANEXO IV**

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO CONDICIONAL APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE  
MEDICAMENTOS**

**Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:**

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.