

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kayshild 0,25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Kayshild 0,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Kayshild 1 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Kayshild 1,7 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Kayshild 2,4 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kayshild 0,25 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 1 mg în 1,5 ml soluție. Un ml de soluție conține semaglutidă* 0,68 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține 4 doze de 0,25 mg.

Kayshild 0,5 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 2 mg în 3 ml soluție. Un ml de soluție conține semaglutidă* 0,68 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține 4 doze de 0,5 mg.

Kayshild 1 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 4 mg în 3 ml soluție. Un ml de soluție conține semaglutidă* 1,34 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține 4 doze de 1 mg.

Kayshild 1,7 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 6,8 mg în 3 ml soluție. Un ml de soluție conține semaglutidă* 2,27 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține 4 doze de 1,7 mg.

Kayshild 2,4 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 9,6 mg în 3 ml soluție. Un ml de soluție conține semaglutidă* 3,2 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține 4 doze de 2,4 mg.

*analog al peptidei umane 1, asemănătoare glucagonului (GLP-1), produs pe celulele de *Saccharomyces cerevisiae*, prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) [FlexTouch]

Soluție izotonă limpede și incoloră; pH=7,4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kayshild este indicat împreună cu regimul alimentar și exercițiile fizice pentru tratamentul adulților cu steatohepatită metabolică non-cirotică asociată disfuncției metabolice (MASH) cu fibroză hepatică moderată până la avansată (stadiile fibrozei F2 până la F3).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de întreținere de 2,4 mg semaglutidă administrată o dată pe săptămână este atinsă începând cu o doză de 0,25 mg. Pentru a reduce probabilitatea apariției simptomelor gastrointestinale, doza trebuie crescută treptat pe o perioadă de 16 săptămâni, până la o doză de întreținere de 2,4 mg o dată pe săptămână (vezi Tabelul 1). În cazul unor simptome gastrointestinale semnificative, trebuie luată în considerare întârzierea creșterii dozei sau scăderea dozei la cea anterioară până la ameliorarea simptomelor. Când simptomele s-au ameliorat, se încearcă o nouă creștere a dozei.

Tabelul 1 Schema de creștere treptată a dozei

Creșterea dozei	Doză săptămânală
Săptămânile 1-4	0,25 mg
Săptămânile 5-8	0,5 mg
Săptămânile 9-12	1 mg
Săptămânile 13-16	1,7 mg
Doză de întreținere	2,4 mg

Administrarea de doze săptămânale mai mari de 2,4 mg nu este recomandată.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

La inițierea tratamentului cu semaglutidă la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, trebuie luată în considerare reducerea dozei de insulină sau de medicamente care stimulează secreția de insulină administrate concomitent (cum ar fi sulfoniluree) pentru a reduce riscul de hipoglicemie, vezi pct. 4.4.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil și în decurs de 5 zile după omitere. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunțe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienții își pot relua schema terapeutică obișnuită, cu administrare o dată pe săptămână. Dacă se omit mai multe doze, trebuie luată în considerare reducerea dozei inițiale pentru reinițierea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Semaglutida nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m²), inclusiv pacienți cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasă Child Pugh A) sau moderată (clasă Child Pugh B). Experiența privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu insuficiență

hepatică severă (Child-Pugh C) este limitată. Inițierea semaglutidei nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă și se va utiliza cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu MASH și funcție hepatică păstrată, profilul de siguranță este bine stabilit (vezi pct. 4.8). Există o experiență limitată la pacienții cu MASH și F4c (Child-Pugh A), însă cu rezultate de siguranță similare cu cele din studiile la pacienții cu funcție hepatică păstrată. Nu există experiență la pacienții cu MASH și insuficiență hepatică moderată sau severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Kayshild la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite încă. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Kayshild se administrează o dată pe săptămână, la orice oră, cu sau fără alimente.

Acesta se injectează subcutanat în abdomen, coapsă sau în partea superioară a brațului. Locul injecției poate fi schimbat. Nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Ziua administrării săptămânale poate fi modificată dacă este necesar, atât timp cât perioada dintre administrarea a două doze este de cel puțin 3 zile (>72 ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.

Pacienții trebuie sfătuiți să citească cu atenție instrucțiunile de utilizare incluse în prospect înainte de administrarea medicamentului.

Pentru informații suplimentare, înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Aspirație în asociere cu anestezie generală sau sedare profundă

S-au raportat cazuri de aspirație pulmonară la pacienți tratați cu agoniști ai receptorilor GLP-1 sub anestezie generală sau sedare profundă. Prin urmare, riscul crescut de conținut gastric rezidual din cauza golirii gastrice întârziate (vezi pct. 4.8) trebuie luat în considerare înainte de efectuarea procedurilor cu anestezie generală sau sedare profundă.

Efecte gastrointestinale și Deshidratare

Utilizarea agoniștilor receptorului GLP-1 poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt tratați pacienți cu disfuncție renală, deoarece greața, vărsăturile și diareea pot duce la deshidratare, care, în cazuri rare, poate duce la deteriorarea funcției renale (vezi pct. 4.8). Pacienții tratați cu semaglutidă trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și trebuie să ia măsuri de precauție pentru a evita pierderea de lichide.

Pancreatită acută

Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1 (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea semaglutidei trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidei nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență. În absența altor semne și simptome de pancreatită acută, doar creșterile concentrațiilor enzimelor pancreatice nu sunt predictive pentru pancreatita acută.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Semaglutida nu trebuie utilizată ca substitut pentru insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Semaglutida nu trebuie utilizată în combinație cu alți agoniști ai receptorului GLP-1, deoarece nu a fost evaluată și se ia în considerație posibilitatea creșterii riscului apariției de reacții adverse asociate supradozajului.

Hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Se cunoaște că insulina și sulfonilureea cauzează hipoglicemie. Pacienții tratați cu semaglutidă în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină la inițierea tratamentului cu un agonist al receptorului GLP-1. Adăugarea de Kayshild la pacienții tratați cu insulină nu a fost evaluată.

Retinopatie diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu semaglutidă s-a observat un risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice (vezi pct. 4.8). Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme. Pacienții cu retinopatie diabetică care utilizează semaglutidă trebuie monitorizați cu atenție și tratați în conformitate cu recomandările clinice. Nu există nicio experiență cu Kayshild la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu retinopatie diabetică necontrolată sau potențial instabilă. La acești pacienți, tratamentul cu Kayshild nu este recomandat.

Neuropatie optică ischemică anterioară (NAION) non-arteritică

Datele din studiile epidemiologice indică un risc crescut de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NAION) în timpul tratamentului cu semaglutidă. Nu există un interval de timp identificat pentru momentul în care NAION se poate dezvolta după începerea tratamentului. Pierderea bruscă a vederii trebuie să ducă la examen oftalmologic, iar tratamentul cu semaglutidă trebuie întrerupt dacă NAION este confirmat (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu gastropareză

Pacienții tratați cu semaglutidă care au gastropareză pot prezenta reacții adverse gastrointestinale mai grave sau severe. Se recomandă prudență la utilizarea semaglutidei la acești pacienți, iar în cazurile în care gastropareza este severă utilizarea semaglutidei nu este recomandată (vezi pct. 4.8).

Grupe de pacienți care nu au fost studiate

Siguranța și eficacitatea Kayshild nu au fost investigate la pacienți:

- cu diabet zaharat de tip 1,
- cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2),
- cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2),
- cu insuficiență hepatică moderată sau severă și MASH (vezi pct. 4.2),
- cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV conform Asociației Cardiologice din New York (NYHA, New York Heart Association).

Nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

Există o experiență limitată cu Kayshild la pacienți:

- cu vârsta de 75 de ani sau mai mult (vezi pct. 4.2),
- cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2),
- cu boală inflamatorie a intestinului,
- MASH și $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ (sau $IMC < 23 \text{ kg/m}^2$ pentru populația asiatică).

A se utiliza cu prudență la acești pacienți.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Semaglutida poate întârzia evacuarea gastrică și poate influența absorbția medicamentelor orale administrate concomitent. Cu toate acestea, nu s-a observat niciun efect relevant clinic asupra ratei de evacuare gastrică cu semaglutidă 2,4 mg, probabil datorită unui efect de toleranță. Semaglutida trebuie utilizată cu prudență la pacienții cărora li se administrează oral medicamente care necesită o absorbție gastrointestinală rapidă.

Warfarina și alți derivați cumarinici

Semaglutida nu a modificat expunerea totală la R- și S-warfarină sau C_{\max} ale R- și S-warfarinei, după administrarea unei doze unice de warfarină (25 mg), iar efectele farmacodinamice ale warfarinei, măsurate prin raportul internațional normalizat (INR), nu au fost modificate într-o manieră relevantă din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de INR scăzut în timpul utilizării concomitente de acenocumarol și semaglutidă. După inițierea terapiei cu semaglutidă, la pacienții tratați cu warfarină sau alți derivați cumarinici se recomandă monitorizarea frecventă a INR.

Paracetamol

Semaglutida întârzie viteza de evacuare gastrică, fapt evaluat prin farmacocinetica paracetamolului în timpul unui test alimentar standardizat. $ASC_{0-60\text{min}}$ și C_{\max} ale paracetamolului au scăzut cu 27% și, respectiv, 23%, după administrarea concomitentă de semaglutidă 1 mg. Expunerea totală la paracetamol ($ASC_{0-5\text{ore}}$) nu a fost modificată. Nu s-a observat niciun efect relevant clinic asupra paracetamolului în cazul administrării de semaglutidă. Nu este necesară ajustarea dozei de paracetamol, atunci când se administrează concomitent cu semaglutidă.

Contraceptive orale

Nu este de așteptat ca semaglutida să diminueze eficacitatea contraceptivelor orale. Aceasta nu a modificat expunerea totală la etinilestradiol și levonorgestrel la un nivel relevant din punct de vedere clinic, atunci când s-a administrat un medicament contraceptiv oral combinat (0,03 mg etinilestradiol/0,15 mg levonorgestrel) concomitent cu semaglutida. Expunerea la etinilestradiol nu a fost modificată; la starea de echilibru, a fost observată o creștere de 20% a expunerii la levonorgestrel. C_{\max} nu a fost influențată pentru niciunul dintre compuși.

Atorvastatină

Semaglutida nu a modificat expunerea totală la atorvastatină după administrarea unei doze unice de atorvastatină (40 mg). C_{\max} a atorvastatinei a fost scăzută cu 38%. Acest lucru a fost considerat irelevant din punct de vedere clinic.

Digoxină

Semaglutida nu a modificat expunerea totală la digoxină sau C_{\max} a digoxinei, după administrarea unei doze unice de digoxină (0,5 mg).

Metformină

Semaglutida nu a modificat expunerea totală la metformin sau C_{\max} a metforminului, după administrarea unei doze de 500 mg, de două ori pe zi, timp de 3,5 zile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu semaglutidă (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datele provenite din utilizarea semaglutidei la femeile gravide sunt limitate. De aceea, semaglutida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau este gravidă, tratamentul cu semaglutidă trebuie întrerupt. Administrarea de semaglutidă trebuie întreruptă cu cel puțin 2 luni înainte de o sarcină planificată, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit (vezi pct. 5.2).

Alăptarea

La femeile șobolan cu lactație, semaglutida a fost excretată în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru sugarii care sunt alăptați. Semaglutida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul semaglutidei asupra fertilității la om. Semaglutida nu a afectat fertilitatea la șobolanii masculi. La femeile șobolan, s-a observat o creștere a perioadei de receptivitate și o ușoară micșorare a numărului de ovulații, în cazul administrării de doze asociate cu pierderea de masă corporală maternă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Semaglutida nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot să apară amețeli, mai ales în timpul perioadei de creștere a dozei (vezi pct. 4.8). Conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor trebuie să fie efectuată cu prudență dacă apar amețeli.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Dacă semaglutida se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, pacienții trebuie informați despre măsurile de precauție necesare pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu semaglutidă în studiul clinic de fază 3 în MASH (ESSENCE, vezi pct. 5.1) au fost tulburările gastrointestinale, inclusiv greață (36,1%), diaree (26,8%), constipație (22,1%) și vărsături (18,5%) și oboseală (vezi pct. "Descrierea reacțiilor adverse selectate").

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Tabelul 2 enumeră reacțiile adverse identificate în asociere cu semaglutida. Frecvențele prezentate corespund celor mai mari valori în cazul în care s-a observat o diferență în raportare între studiul clinic de fază 3 în MASH (ESSENCE, vezi pct. 5.1), studiul de fază 3a de control al greutatei (STEP 1-4) și rapoartele post-marketing.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție anafilactică		
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ^a				
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ^{a,b}	Amețeală ^b Disestezie ^{a,c} Disgeuzie ^{b,c}				
Tulburări oculare		Retinopatie diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ^a			Neuropatie optică ischemică anterioară non-arteritică (NAION) ^{a,d}	
Tulburări cardiace		Hipotensiune arterială	Hipotensiune arterială ortostatică			

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
			Frecvență cardiacă crescută ^{a,c}			
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături ^{a,b} Diaree ^{a,b} Constipație ^{a,b} Greață ^{a,b} Durere abdominală ^{b,c}	Gastrită ^{b,c} Boală de reflux gastroesofagian ^b Dispepsie ^b Erucție ^b Flatulență ^b Distensie abdominală ^b Evacuare gastrică întârziată Gastroenterită Valori crescute ale lipazemiei ^c	Pancreatită acută ^a Valori crescute ale amilazemiei ^c			Obstrucție intestinală ^{c,d,e}
Tulburări hepatobiliare		Colelitiază ^a				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Căderea părului ^a		Angioedem		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală ^{b,c}	Reacții la locul injecției ^c				

a) Consultați descrierea reacțiilor adverse selectate mai jos

b) Observate în principal în perioada de creștere a dozei

c) Termeni preferați grupați

d) Din rapoartele post-marketing cu alte produse comercializate cu semaglutidă

e) Termen grupat care acoperă PTs obstrucție intestinală, ileus, obstrucție intestinală mică

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse gastrointestinale

Evenimentele au fost raportate cel mai frecvent în timpul creșterii dozei. În studiul ESSENCE, greața a apărut la 36,1% dintre pacienți atunci când au fost tratați cu semaglutidă (12,4% pentru placebo), diareea la 26,8% (12,2% pentru placebo) și vărsăturile la 18,5% (5,6% pentru placebo). Majoritatea acestor evenimente au avut severitate ușoară sau moderată și au fost de durată scurtă. Constipația a apărut la 22,1% din pacienții tratați cu semaglutidă (7,8% pentru placebo) și a fost de severitate ușoară până la moderată și de durată mai lungă.

Evenimentele gastrointestinale au dus la întreruperea permanentă a tratamentului la 1,6% dintre pacienții tratați cu semaglutidă.

În studiile de fază 3a de control al greutății cu semaglutidă 2,4 mg, pe parcursul celor 68 de săptămâni de studiu, greața a apărut la 43,9% dintre pacienți atunci când au fost tratați cu semaglutidă (16,1% pentru placebo), diareea la 29,7% (15,9% pentru placebo) și vărsăturile la 24,5% (6,3% pentru placebo). Majoritatea acestor evenimente au avut severitate ușoară sau moderată și au fost de durată scurtă. Constipația a apărut la 24,2% din pacienții tratați cu semaglutidă (11,1% pentru placebo) și a

fost de severitate ușoară până la moderată și de durată mai lungă. La pacienții tratați cu semaglutidă, durata medie a grețurilor a fost de 8 zile, a vărsăturilor 2 zile, a diareii 3 zile și a constipației 47 de zile.

Conform datelor din studiile de fază 3a de control al greutății cu semaglutidă 2,4 mg, pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG_e ≥30 până la <60 ml/min/1,73 m²) pot manifesta mai multe efecte gastrointestinale atunci când sunt tratați cu semaglutidă.

Pacienții cu gastropareză pot prezenta reacții adverse gastrointestinale mai grave sau severe atunci când sunt tratați cu semaglutidă.

Pancreatită acută

Frecvența pancreatitei acute raportată în studiul ESSENCE a fost de 0,4% pentru semaglutidă și de 0,5% pentru placebo.

Frecvența pancreatitei acute confirmate prin adjudecare raportată în cadrul studiilor clinice de fază 3a de control al greutății cu semaglutidă 2,4 mg a fost de 0,2% pentru semaglutidă și respectiv <0,1% pentru placebo. În studiul SELECT, studiul privind rezultatele cardiovasculare, frecvența pancreatitei acute confirmată prin adjudecare a fost de 0,2% pentru semaglutidă și de 0,3% pentru placebo.

Boală biliară acută/Colelitiază

În studiul ESSENCE, colelitiaza a fost raportată la 1,4% dintre pacienții tratați cu semaglutidă și la 0,8% dintre pacienții tratați cu placebo.

În studiile de fază 3a de control al greutății cu semaglutidă 2,4 mg, colelitiaza a fost raportată la 1,6% și a condus la colecistită la 0,6% dintre pacienții tratați cu semaglutidă. Colelitiaza și colecistita au fost raportate la 1,1% și respectiv 0,3% dintre pacienții tratați cu placebo.

Cefalee

În studiul ESSENCE, cefaleea a fost raportată la 8% dintre pacienții tratați cu semaglutidă și la 6,3% dintre pacienții tratați cu placebo.

În studiile de fază 3a de control al greutății cu semaglutidă 2,4 mg, cefaleea a fost raportată la 12,8% dintre pacienții tratați cu semaglutidă și la 8,7% dintre pacienții tratați cu placebo.

Căderea părului

În studiul ESSENCE, căderea părului a fost raportată la 1,6% dintre pacienții tratați cu semaglutidă și la 0,5% dintre pacienții tratați cu placebo.

În studiile de fază 3a de control al greutății cu semaglutidă 2,4 mg, căderea părului a fost raportată la 2,5% dintre pacienții tratați cu semaglutidă și la 1% dintre pacienții tratați cu placebo. Evenimentele au fost în mare de severitate ușoară și majoritatea pacienților s-au recuperat în timpul tratamentului continuu. Căderea părului a fost raportată mai frecvent la pacienții cu o scădere mai mare în greutate (≥20%).

Creșterea frecvenței cardiace

În studiul ESSENCE, s-a observat o creștere medie cu 2 bătăi pe minut (bpm) în săptămâna 72 față de o medie de 75 bpm la intrarea în studiu la pacienții tratați cu semaglutidă. Procentele de pacienți cu o creștere maximă de la intrarea în studiu ≥10 bpm, în orice moment în timpul perioadei de tratament, au fost de 43,3% în grupul de semaglutidă 2,4 mg comparativ cu 50,4% în grupul cu placebo.

În studiile de fază 3a de control al greutății cu semaglutidă 2,4 mg, s-a observat o creștere medie cu 3 bpm față de o medie de 72 bpm la intrarea în studiu la pacienții tratați cu semaglutidă. Procentele de subiecți cu o creștere maximă a pulsului de la intrarea în studiu ≥10 bpm, în orice moment în timpul perioadei de tratament, au fost de 67% în grupul de semaglutidă comparativ cu 50,1% în grupul cu placebo.

Imunogenitate

În concordanță cu proprietățile potențial imunogene ale medicamentelor care conțin proteine sau peptide, pacienții pot dezvolta anticorpi ca urmare a tratamentului cu semaglutidă. În studiul ESSENCE, proporția de pacienți cu rezultat pozitiv la testul anticorpilor anti-semaglutidă în orice moment după momentul inițial a fost scăzută (0,4%).

În studiile de fază 3a de control al greutății cu semaglutidă 2,4 mg, procentul de pacienți testați pozitiv pentru anticorpi anti-semaglutidă, în orice moment după intrarea în studiu, a fost redus (2,9%) și, la sfârșitul studiului, niciun pacient nu a prezentat anticorpi neutralizanți anti-semaglutidă sau anticorpi anti-semaglutidă cu efect neutralizant asupra GLP-1 endogen. În timpul tratamentului, este posibil ca concentrațiile mari de semaglutidă să fi scăzut sensibilitatea analizelor, prin urmare nu poate fi exclus riscul de rezultate fals negative. Cu toate acestea, la subiecții care au avut rezultat pozitiv la testul anticorpilor în timpul tratamentului și după tratament, prezența anticorpilor a fost trecătoare și fără niciun impact vizibil asupra eficacității și siguranței.

Disestezie

În studiul ESSENCE, au fost raportate evenimente legate de o imagine clinică a senzațiilor modificate ale pielii, cum ar fi parestezia, hiperestezia, durerea la nivelul pielii, pielea sensibilă, disestezia și senzația de arsură a pielii, la 2,9% dintre pacienții tratați cu semaglutidă și 1,5% dintre pacienții tratați cu placebo.

În studiile clinice de fază 3a de control al greutății cu semaglutidă 2,4 mg, au fost raportate evenimente asociate cu o imagine clinică a senzațiilor modificate la nivelul pielii la 2,1% dintre pacienții tratați cu semaglutidă 2,4 mg și la 1,2% dintre pacienții tratați cu placebo.

În ambele programe de dezvoltare clinică, evenimentele au fost ușoare până la moderate ca severitate și majoritatea pacienților s-au recuperat în timpul tratamentului continuu.

Hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

În ESSENCE, a fost observată o hipoglicemie semnificativă clinic ($<3,0$ mmol/l) la 6,1% (0,068 evenimente/pacient pe an) dintre subiecții tratați cu semaglutidă comparativ cu 5% (0,12 evenimente/pacient pe an) dintre pacienții tratați cu placebo. Hipoglicemia severă (care necesită asistență externă pentru recuperare) a fost raportată la administrarea de semaglutidă la 2,2% dintre pacienți (0,015 evenimente/pacient și an) și 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,003 evenimente/pacient pe an).

Într-un studiu de fază 3a la adulți cu supraponderabilitate sau obezitate și diabet zaharat de tip 2 (STEP 2), a fost observată o hipoglicemie semnificativă clinic la 6,2% (0,1 evenimente/pacient pe an) dintre subiecții tratați cu semaglutidă comparativ cu 2,5% (0,03 evenimente/pacient pe an) dintre subiecții tratați cu placebo. Hipoglicemia cu semaglutidă a fost observată atât cu, cât și fără utilizarea concomitentă de sulfoniluree. Un episod (0,2% dintre subiecți, 0,002 evenimente/pacient și an) a fost raportat ca fiind sever la un subiect care nu a fost tratat concomitent cu o sulfoniluree. Riscul de hipoglicemie a fost crescut atunci când semaglutida a fost utilizată cu o sulfoniluree.

Retinopatie diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Un studiu clinic cu durata de 2 ani a investigat semaglutida 0,5 mg și 1 mg comparativ cu placebo la 3 297 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu risc cardiovascular crescut, cu un istoric îndelungat de diabet zaharat și cu valori ale glicemiei slab controlate. În acest studiu, au apărut evenimente considerate a fi complicații ale retinopatiei diabetice la mai mulți pacienți tratați cu semaglutidă (3%), comparativ cu placebo (1,8%). Acest lucru a fost observat la pacienții cu retinopatie diabetică cunoscută, tratați cu insulină. Diferența de tratament a apărut devreme și a persistat pe tot parcursul studiului.

În studiul ESSENCE, tulburările retiniene au fost raportate de 3,1% dintre pacienții tratați cu semaglutidă și de 4,1% dintre pacienții tratați cu placebo. Puțini pacienți au raportat retinopatie diabetică (1,1% și, respectiv, 1,4%).

Într-un studiu de fază 3a la adulți cu supraponderalitate sau obezitate și diabet zaharat de tip 2 (STEP 2), tulburările retiniene au fost raportate de 6,9% dintre pacienții tratați cu semaglutidă 2,4 mg, 6,2% dintre pacienții tratați cu semaglutidă 1 mg și 4,2% dintre pacienții tratați cu placebo. Majoritatea evenimentelor au fost raportate ca retinopatie diabetică (4%, 2,7% și respectiv 2,7%) și retinopatie neproliferativă (0,7%, 0% și respectiv 0%).

Neuropatie optică ischemică anterioară (NAION) non-arteritică

Rezultatele provenite din mai multe studii epidemiologice de amploare sugerează că expunerea la semaglutidă la adulții cu diabet zaharat de tip 2 este asociată cu o creștere de aproximativ două ori a riscului relativ de dezvoltare a NAION, corespunzând unui caz suplimentar la 10 000 de ani-persoană de tratament.

Copii și adolescenți

Semaglutida nu a fost studiată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu MASH.

Într-un studiu clinic efectuat la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și sub 18 ani cu obezitate sau supraponderalitate, cu cel puțin o comorbiditate legată de greutate, 133 de pacienți au fost expuși la semaglutidă. Durata studiului a fost de 68 de săptămâni.

În general, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți au fost comparabile cu cele observate la populația adultă. Colelitiiza a fost raportată la 3,8% dintre pacienții tratați cu semaglutidă și la 0% dintre pacienții tratați cu placebo.

După 68 de săptămâni de tratament, nu s-au observat efecte asupra creșterii sau dezvoltării pubertare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu semaglutidă poate fi asociat cu tulburări gastrointestinale, ceea ce poate duce la deshidratare. În caz de supradozaj, pacientul trebuie observat pentru depistarea oricăror semne clinice și inițiat tratamentul de susținere corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, analogi ai peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), codul ATC: A10BJ06

Mecanism de acțiune

Semaglutida este un analog GLP-1, cu structură identică în proporție de 94% cu GLP-1 uman. Semaglutida acționează ca agonist al receptorului GLP-1 ce se leagă selectiv și activează receptorul GLP-1, ținta pentru GLP-1 nativ. Receptorii GLP-1 sunt distribuiți pe scară largă în organism (de exemplu, pancreas, rinichi, creier, inimă, vascularizație, sistem imunitar și plămâni); cu toate acestea, aceștia nu au fost detectați pe celulele hepatice.

Mecanismul de acțiune specific ficatului este multifactorial și se consideră că este mediat prin îmbunătățirea factorilor metabolici, inclusiv scăderea în greutate, îmbunătățirea metabolismului glucozei și lipidelor și reducerea inflamației. Semaglutida afectează căile genetice ale inflamației și fibrozei, modificând în consecință cu efect pozitiv modelul proteomic al unei persoane cu MASH. În plus, semaglutida scade depunerea grăsimilor hepatice.

Semaglutida reduce greutatea corporală prin reducerea poftei de mâncare și, astfel, prin aportul energetic redus. În plus, semaglutida scade preferința pentru alimentele bogate în grăsimi.

Mai mult, semaglutida reduce valorile glicemiei, într-un mod dependent de glucoză, prin stimularea secreției de insulină și prin reducerea secreției de glucagon, atunci când glicemia are valori mari. Mecanismul de scădere a concentrației de glucoză din sânge implică, de asemenea, o ușoară încetinire a evacuării gastrice în faza postprandială precoce. În caz de hipoglicemie, semaglutida reduce secreția de insulină și nu inhibă secreția de glucagon.

Semaglutida are un efect benefic asupra valorilor lipidelor din sânge și are ca rezultat scăderea tensiunii arteriale sistolice și reducerea inflamației. În plus, studiile la animale au arătat că semaglutida a atenuat dezvoltarea aterosclerozei și a avut o acțiune antiinflamatoare în sistemul cardiovascular.

Efecte farmacodinamice

Activitatea bolii MASH

Semaglutida îmbunătățește componentele activității bolii MASH prin reducerea steatozei, a inflamației și a balonării evaluate prin histologie. În plus, semaglutida reduce steatoza hepatică evaluată prin elastografie tranzitorie (TE) utilizând parametrul de atenuare controlat (CAP) și Imagistică prin Rezonanță Magnetică pentru Fracția de Densitate a Protonilor în Grăsimi IRM-PDFF. S-au observat, de asemenea, îmbunătățiri ale concentrațiile plasmatice ale alaninaminotransferazei (ALT) și aspartataminotransferazei (AST).

Fibroza hepatică

Semaglutida scade rigiditatea hepatică evaluată prin TE și reduce scorul fibrozei hepatice îmbunătățite (ELF) și nivelurile de pro-peptidă ale biomarkerului de colagen de tip III (Pro-C3).

Lipide în condiții de repaus alimentar

În comparație cu placebo, semaglutida a scăzut concentrația trigliceridelor în condiții de repaus alimentar cu 17% și a îmbunătățit concentrația HDL cu 4,7%.

Sensibilitatea la glucoză și insulină

La pacienții cu MASH și diabet zaharat de tip 2, semaglutida a redus HbA1c cu -1,1% comparativ cu placebo (0%).

La pacienții cu MASH fără diabet zaharat de tip 2, reducerea estimată a evaluării modelului homeostaziei privind rezistența la insulină (HOMA-IR) a fost mai mare în cazul tratamentului cu semaglutidă (-32,5%) decât în cazul administrării de placebo (-0,5%).

Insulină dependentă de glucoză și secreție de glucagon

Semaglutida a scăzut concentrațiile mari ale glucozei din sânge prin stimularea secreției de insulină și reducerea secreției de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. În cazul semaglutidei, rata de secreție a insulinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a fost comparabilă cu cea a subiecților sănătoși.

În timpul hipoglicemiei induse, în comparație cu placebo, semaglutida nu a modificat răspunsurile de contrareglare ale secreției crescute de glucagon și nu a influențat scăderea concentrației plasmatice a peptidului C la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța semaglutidei au fost evaluate într-un studiu de fază 3 (ESSENCE) la pacienți adulți cu MASH și F2 sau F3.

ESSENCE este un studiu cu durata de 240 de săptămâni, randomizat, multicentric, dublu-orb, cu grupuri paralele. Pacienților înrolați li s-a efectuat o biopsie hepatică la intrarea în studiu sau recent, indicând boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice semnificative clinic (MASLD), definită ca MASH cu F2 sau F3 și un scor al activității bolii hepatice grase non-alcoolice (NAS) ≥ 4 , cu un scor de 1 sau mai mult în steatoză, inflamație lobulară și balonizare hepatocitară. Determinarea eficacității s-a bazat pe efectul semaglutidei asupra remiterii steatohepatitei (definită ca un NAS de 0–1 pentru inflamație, 0 pentru balonare și orice valoare pentru steatoză (conform NASH CRN)) fără agravarea fibrozei hepatice (fibroza este clasificată pe scala NASH CRN de la 0 la 4) și cu cel puțin o îmbunătățire de stadiu a fibrozei hepatice (definită ca ameliorare ≥ 1 grad pe scala NASH CRN pentru fibroză) fără agravarea steatohepatitei (definită ca nicio creștere a scorului NAS pentru balonare, inflamație sau steatoză), la biopsiile hepatice ulterioare intrării în studiu, recoltate la 72 de săptămâni. Un total de 800 de pacienți randomizați la semaglutidă (534 de pacienți) sau placebo (266 de pacienți) într-un raport de 2 la 1 au fost incluși în analiza intermediară din săptămâna 72. Dintre acestea, 31,3% au avut MASH și F2 și 68,8% au avut MASH și F3, conform evaluării inițiale. Vârsta medie a fost de

56 ani și 25,3% au fost peste 65 ani. 57,1% au fost femei. IMC mediu a fost de 34,6 kg/m², 6,6% au avut IMC <25, 72,8% au avut IMC ≥30 și 55,9% au avut diabet zaharat de tip 2. Valoarea inițială pentru rigiditatea hepatică evaluată prin TE (medie geometrică) a fost de 11,5 kPa, pentru scorul ELF (medie) de 9,9, pentru FIB-4 (medie) de 1,6, pentru ALT (medie geometrică) de 56,8 unități/l și pentru AST (medie geometrică) de 46,6 unități/l.

În săptămâna 72, semaglutida a fost superioară față de placebo în ceea ce privește inducerea remiterii steatohepatitei fără agravarea fibrozei hepatice, inducerea ameliorării fibrozei hepatice fără agravarea steatohepatitei, precum și remiterea steatohepatitei cu ameliorarea fibrozei hepatice (vezi Tabelul 3). Tratamentul cu semaglutidă a dus, de asemenea, la o scădere în greutate mai mare și susținută și la ameliorări ale testelor neinvazive hepatice, comparativ cu placebo, în săptămâna 72 (vezi Tabelul 3).

Eficacitatea a fost observată indiferent de vârstă, sex, rasă și etnie, precum și stadiul inițial al fibrozei, funcția hepatică, IMC, prezența diabetului de tip 2 și nivelul funcției renale.

Tabelul 3 ESSENCE: Rezultate în săptămâna 72

	semaglutidă 2,4 mg	placebo
Setul complet de analiză (N)	534	266
Remiterea steatohepatitei și absența agravării fibrozei hepatice¹		
Proporția (%) respondenților ²	62,9	34,3
Diferență (punct %) față de placebo ³ [ÎI 95%]	28,6 [21,1; 36,2]*	-
Ameliorarea fibrozei hepatice și absența agravării steatohepatitei⁴		
Proporția (%) respondenților ²	36,8	22,4
Diferență (punct %) față de placebo ³ [ÎI 95%]	14,4 [7,5; 21,3]*	-
Remiterea steatohepatitei și ameliorarea fibrozei hepatice⁵		
Proporția (%) respondenților ²	32,7	16,1
Diferență (punct %) față de placebo ³ [ÎI 95%]	16,5 [10,2; 22,8]*	-
Greutate corporală		
Intrarea în studiu (kg)	95,4	97,6
Modificare (%) de la intrarea în studiu ⁶	-10,5	-2,0
Diferență (punct %) față de placebo ⁶ [ÎI 95%]	-8,5 [-9,5; -7,4]*	-
Rigiditatea hepatică evaluată prin TE		
Număr de pacienți la faza inițială ⁷	417	216
Intrarea în studiu (kPa) ⁸	11,5	11,6
Modificare (%) de la intrarea în studiu ⁶	-31,1	-13,5
Diferență (%) față de placebo ⁶ [ÎI 95%]	-20,4 [-25,9; -14,4]	-
Scorul ELF		
Momentul inițial	10,0	10,0
Modificare de la intrarea în studiu ⁶	-0,57	0,01
Diferență față de placebo ⁶ [ÎI 95%]	-0,57 [-0,68; -0,47]	-
TGP		
Intrarea în studiu (unități/l) ⁸	57,1	56,4
Modificare (%) de la intrarea în studiu ⁶	-52,1	-22,2
Diferență (%) față de placebo ⁶ [ÎI 95%]	-38,5 [-43,4; -33,1]	-
AST		
Intrarea în studiu (unități/l) ⁸	46,9	45,9
Modificare (%) de la intrarea în studiu ⁶	-44,9	-17,1
Diferență (%) față de placebo ⁶ [ÎI 95%]	-33,5 [-37,9; -28,9]	-

ALT: alaninaminotransferază, AST: aspartataminotransferază, FHI: fibroză hepatică intensificată, FAST: Scorul FibroScan-AST, Pro-C3: Propeptidă de collagen N-terminală tip III, TE: elastografie tranzitorie

*p<0,0001 (bilateral neajustat) pentru superioritate.

¹ Remiterea steatohepatitei este definită ca un scor de activitate a bolii hepatice grase non-alcoolice (NAFLD) (NAS) de 0–1 pentru inflamație, 0 pentru balonare și orice valoare pentru steatoză (conform Rețelei de cercetare clinică a steatohepatitei non-alcoolice (NASH CRN)). Fibroza este evaluată pe scala NASH CRN pentru fibroză de la 0 la 4.

² Observațiile lipsă au fost imputate cu imputare multiplă (IM) (imputare multiplă) pe baza referinței necondiționate.

³ Estimare cu un test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat în funcție de statusul diabetului la momentul inițial și statusul fibrozei la momentul inițial.

⁴ Îmbunătățirea fibrozei este definită ca o ameliorare de grad ≥ 1 pe scala NASH CRN pentru fibroză. Nicio agravare a steatohepatitei este definită drept nicio creștere față de intrarea în studiu a scorului NAS pentru balonare, inflamație sau steatoză.

⁵ Remiterea steatohepatitei este definită ca un NAS de 0–1 pentru inflamație, 0 pentru balonare și orice valoare pentru steatoză (conform NASH CRN). Ameliorarea fibrozei este definită ca o ameliorare de grad ≥ 1 pe scala NASH CRN pentru fibroză.

⁶ Estimat utilizând un model ANCOVA care utilizează imputarea multiplă pe baza referinței necondiționate.

⁷ Pacienți din centre cu echipamente disponibile

⁸ Media geometrică

Siguranță cardiovasculară

Conform constatărilor studiului SELECT, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, determinat de evenimente, care a inclus 17604 pacienți cu boală cardiovasculară stabilită și IMC ≥ 27 kg/m², nu există semne care să indice vreun efect advers cardiovascular, cu un raport al riscurilor (RR) 0,80, [0,72; 0,90] [ÎI 95%]), pentru evenimente adverse cardiovasculare majore (EACM), definit drept criteriul principal de evaluare compozit constând din deces de cauză cardiovasculară (inclusiv deces de cauză nedeterminată), infarctul miocardic non letal sau accidentul vascular cerebral non letal. Fiecare componentă a contribuit la reducerea EACM.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentelor a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kayshild la unul sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul MASH (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În comparație cu GLP-1 endogen, semaglutida are un timp de înjumătățire plasmatică prelungit, de aproximativ 1 săptămână, ceea ce o face potrivită pentru administrarea subcutanată o dată pe săptămână. Mecanismul principal al prelungirii acțiunii este legarea de albumina plasmatică, care determină scăderea clearance-ului renal și protecția împotriva degradării metabolice. Mai mult, semaglutida este stabilizată împotriva degradării prin enzima DPP-4.

Absorbție

Concentrația medie la starea de echilibru a semaglutidei după administrarea subcutanată a dozei de întreținere de semaglutidă a fost de aproximativ 80 nmol/l la pacienții cu MASH și F2 sau F3 pe baza datelor dintr-un studiu de fază 3a, unde 90% dintre pacienți au avut concentrații medii între 52 nmol/l și 122 nmol/l. Expunerea la starea de echilibru a semaglutidei a crescut proporțional cu dozele de la 0,25 mg până la 2,4 mg o dată pe săptămână. Expunerea în stare de echilibru a fost stabilă în timp, conform evaluării efectuate până în săptămâna 72. Prin administrarea subcutanată a semaglutidei la nivelul abdomenului, coapselor sau părții superioare a brațului au fost obținute expuneri similare. Biodisponibilitatea absolută a semaglutidei a fost de 89%.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție al semaglutidei, după administrarea subcutanată la pacienții cu MASH și F2 sau F3, a fost de aproximativ 13,7 l. Semaglutida se leagă în proporție foarte mare de albumina plasmatică (>99%).

Metabolizare

Înainte de excreție, semaglutida este metabolizată în proporție foarte mare prin clivarea proteolitică a catenei peptidice și beta-oxidarea secvențială a lanțului lateral al acidului gras. Endopeptidaza neutră (NEP) a fost identificată ca fiind una dintre enzimele metabolice active.

Eliminare

Căile principale de excreție ale materialului asociat cu semaglutida sunt prin urină și materiile fecale. Aproximativ 3% din doza absorbită a fost excretată sub formă de semaglutidă nemetabolizată prin urină.

La pacienții cu MASH și F2 sau F3, clearance-ul semaglutidei a fost de aproximativ 0,05 l/oră. Având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1 săptămână, semaglutida va fi prezentă în circulația sanguină timp de aproximativ 7 săptămâni după administrarea ultimei doze de 2,4 mg.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Vârsta nu a influențat în niciun fel farmacocinetica semaglutidei, pe baza datelor din studiile clinice de fază 2 și fază 3, ce au inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 80 de ani.

Sex, rasă și etnie

Sexul (494 femei, 326 bărbați), rasa (albă și altele (641 pacienți), asiatic (179 pacienți)) și etnia (hispanic sau latino-american (137 pacienți), non-hispanic sau -latino-american (683 pacienți)) nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii semaglutidei pe baza datelor din studiile clinice de fază 2 și fază 3.

Greutate corporală

Greutatea corporală a influențat expunerea la semaglutidă. O greutate corporală mai mare a fost asociată cu o expunere mai scăzută; o diferență de greutate corporală de 20% între indivizi va determina o diferență de expunere de aproximativ 19%. Doza săptămânală de semaglutidă de 2,4 mg a furnizat expuneri sistemice adecvate în intervalul de greutate corporală de 42,7–206 kg.

Insuficiență renală

Insuficiența renală nu a influențat farmacocinetica semaglutidei într-o manieră clinică relevantă. Acest lucru a fost demonstrat în cazul administrării unei doze unice de semaglutidă 0,5 mg la pacienți cu grade diferite de insuficiență renală (ușoară, moderată, severă sau pacienți dializați) comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Acest lucru a fost demonstrat și pentru pacienții cu MASH și insuficiență renală ușoară până la moderată, pe baza datelor din studiile clinice de fază 2 și fază 3.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică nu a avut niciun impact asupra expunerii la semaglutidă. Farmacocinetica semaglutidei a fost evaluată la pacienți cu grade diferite de insuficiență hepatică (ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B), severă (Child-Pugh C)), în comparație cu pacienți cu funcție hepatică normală, într-un studiu în care s-a administrat o doză unică de semaglutidă 0,5 mg.

Fibroza hepatică

Stadiul fibrozei hepatice (de la F1 la F4c) nu a avut niciun efect asupra expunerii la semaglutidă pe baza datelor din studiile clinice de fază 2 și fază 3.

Statusul diabetului

Diabetul zaharat de tip 2 nu a avut niciun impact asupra expunerii la semaglutidă pe baza datelor din studiile clinice de fază 2 și fază 3.

Imunogenitate

Dezvoltarea anticorpilor anti-semaglutidă în urma tratamentului cu semaglutidă s-a produs rar (vezi pct. 4.8), iar răspunsul nu a părut să influențeze farmacocinetica semaglutidei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea semaglutidei la copii și adolescenți cu MASH cu vârsta sub 18 ani nu au fost studiate.

Proprietățile farmacocinetice ale semaglutidei au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic pentru pacienții adolescenți cu obezitate sau supraponderalitate și cel puțin o comorbiditate legată de greutate cu vârste cuprinse între 12 și <18 ani (124 de pacienți, greutate corporală 61,6-211,9 kg). Expunerea la semaglutidă la adolescenți a fost similară cu cea la adulți cu obezitate sau supraponderalitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat riscuri speciale pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea.

Tumorile non-letale ale celulelor C ale tiroidei observate la rozătoare sunt un efect de clasă pentru agonștii receptorului GLP-1. În studiile pentru determinarea caracterului cancerigen, efectuate pe o durată de 2 ani, la șobolani și șoareci, semaglutida a provocat tumori ale celulelor C ale tiroidei. Nu au fost observate alte tumori apărute în urma tratamentului. Tumorile cu celule C la rozătoare sunt determinate printr-un mecanism non-genotoxic, mediat de un receptor specific GLP-1, la care rozătoarele sunt sensibile în mod deosebit. Relevanța pentru om este considerată a fi mică, dar nu poate fi exclusă complet.

În studiile de fertilitate efectuate la șobolani, semaglutida nu a afectat performanța de împerechere sau fertilitatea la șobolanii masculi. La femelele șobolan, s-a observat o creștere a perioadei de receptivitate și o ușoară reducere a numărului de corpi luteali (ovulații), la doze asociate cu pierderea în greutate corporală maternă.

În studiile de dezvoltare embrio-fetală efectuate la șobolani, semaglutida a determinat o embriotoxicitate la valori sub expunerile relevante din punct de vedere clinic. Semaglutida a determinat reduceri semnificative ale greutății corporale materne și reducerea supraviețuirii și creșterii embrionare. La fetus s-au observat malformații scheletale și viscerale majore, incluzând efecte asupra oaselor lungi, coastelor, vertebrelor, cozii, vaselor de sânge și ventriculilor cerebrali. La șobolan, evaluările mecanismelor au indicat că embriotoxicitatea a implicat o afectare mediată de receptorul GLP-1 a alimentării cu nutrienți a embrionului în sacul vitelin. Datorită diferențelor anatomice și funcționale ale sacului vitelin între specii și datorită lipsei expresiei receptorului GLP-1 în sacul vitelin la primatetele non-umanoide, se consideră că este puțin probabil ca acest mecanism să fie relevant pentru om. Cu toate acestea, nu poate fi exclus un efect direct al semaglutidei asupra fătului.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării efectuate la iepuri și maimuțe *Cynomolgus*, a fost observată o creștere a incidenței avorturilor și o incidență ușor crescută a anomaliilor fetale, la expuneri relevante clinic. Constatările au coincis cu o pierdere marcată a greutății corporale, de până la 16%. Nu se cunoaște dacă aceste efecte sunt legate de scăderea consumului alimentar matern, ca efect direct al GLP-1.

Creșterea și dezvoltarea postnatală au fost evaluate la maimuțele *Cynomolgus*. Puii au fost puțin mai mici la naștere, dar au recuperat în timpul perioadei de alăptare.

La puii de șobolani, semaglutida a determinat maturizare sexuală întârziată atât la masculi, cât și la femele. Aceste întârzieri nu au avut niciun impact asupra fertilității și capacității de reproducere, indiferent de sex sau asupra capacității femelelor de a menține sarcina.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dihidrat
Propilenglicol
Fenol
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de utilizare: 3 ani.

După prima utilizare: 6 săptămâni. A se păstra la temperaturi sub 30 °C sau la frigider (între 2 °C și 8 °C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A se păstra la distanță de elementul de răcire.
A nu se congela.

Atunci când nu este utilizat, a se păstra stiloul injector (pen) acoperit cu capac, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș din sticlă cu capacitatea de 1,5 ml sau 3 ml (sticlă de tip I), închis la un capăt cu un piston din cauciuc (clorobutil) și la celălalt capăt cu un capac din aluminiu și folie laminată din cauciuc (bromobutil/poliizopren). Cartușul este montat în stiloul injector (pen) preumplut, de unică folosință, confecționat din polipropilenă, polioximetilen, policarbonat și acrilonitril-butadien-stiren.

Ambalaj: 1 stilou injector (pen) preumplut și 4 ace de unică folosință NovoFine Plus.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Kayshild nu trebuie utilizat dacă nu este limpede și incolor.
Stiloul injector nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Stiloul este pentru utilizare multiplă. Conține patru (4) doze. După ce ați injectat cele 4 doze, este posibil să mai fi rămas soluție în stilou, în ciuda administrării corecte. Orice soluție rămasă este insuficientă pentru o doză și stiloul injector trebuie eliminat.

Pacientul trebuie sfătuit să arunce acul pentru injecție în conformitate cu cerințele locale după fiecare injecție și să păstreze stiloul injector (pen) Kayshild fără acul pentru injecție atașat. Acest lucru poate preveni blocarea acelor, contaminarea, infectarea, scurgerea de soluție și administrarea de doze incorecte.

Stiloul injector (pen) este conceput pentru a fi utilizat de către o singură persoană.

Kayshild poate fi administrat cu ace de unică folosință 30G, 31G și 32G, cu o lungime de până la 8 mm.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(ȚII) SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL(ȚII) SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele privind depunerea RPAS pentru acest medicament sunt stabilite în articolul 9 din Regulamentul (CE) nr. 507/2006 și, în consecință, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va depune RPAS la fiecare 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): NN9931-4553 (ESSENCE) Pentru a confirma eficacitatea și siguranța semaglutidei la adulții cu steatohepatită metabolică non-cirotică asociată disfuncției metabolice (MASH) cu fibroză hepatică moderată până la avansată (stadiile de fibroză F2 până la F3), deținătorul autorizației de punere pe piață va depune rezultatele finale ale studiului NN9931-4553 (ESSENCE), un studiu de fază III, dublu-orb, randomizat, placebo controlat.	31 Dec 2029

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kayshild 0,25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut semaglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă 1 mg în 1,5 ml de soluție (0,68 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic dihidrat, propilenglicol, fenol, acid clorhidric/hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

FlexTouch

1 stilou injector (pen) și 4 ace de unică folosință (1 stilou = 4 doze)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

administrare subcutanată

o dată pe săptămână

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizați Kayshild o dată pe săptămână

Notați ziua în care alegeți să injectați

Mi-am injectat doza săptămânală la datele de mai jos

Deschideți aici

Ridicați aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Nu păstrați stiloul injector cu un ac atașat.
A se utiliza de către o singură persoană.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
După prima utilizare a stiloului injector (pen), a se păstra la temperaturi sub 30 °C sau la frigider. A nu se congela.
A se păstra stiloul injector (pen) acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.
Aruncați stiloul injector (pen) după 6 săptămâni de la prima utilizare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2019/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kayshild 0,25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kayshild 0,25 mg injecție
FlexTouch
semaglutidă
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

administrare subcutanată
o dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,5 ml
(4 doze)

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kayshild 0,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut semaglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă 2 mg în 3 ml de soluție (0,68 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic dihidrat, propilenglicol, fenol, acid clorhidric/hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

FlexTouch

1 stilou injector (pen) și 4 ace de unică folosință (1 stilou = 4 doze)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

administrare subcutanată
o dată pe săptămână

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizați Kayshild o dată pe săptămână

Notați ziua în care alegeți să injectați

Mi-am injectat doza săptămânală la datele de mai jos

Deschideți aici

Ridicați aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Nu păstrați stiloul injector cu un ac atașat.
A se utiliza de către o singură persoană.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
După prima utilizare a stiloului injector (pen), a se păstra la temperaturi sub 30 °C sau la frigider. A nu se congela.
A se păstra stiloul injector (pen) acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.
Aruncați stiloul injector (pen) după 6 săptămâni de la prima utilizare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2019/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kayshild 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kayshild 0,5 mg injecție
FlexTouch
semaglutidă
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

administrare subcutanată
o dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml
(4 doze)

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kayshild 1 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut semaglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă 4 mg în 3 ml de soluție (1,34 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic dihidrat, propilenglicol, fenol, acid clorhidric/hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

FlexTouch

1 stilou injector (pen) și 4 ace de unică folosință (1 stilou = 4 doze)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

administrare subcutanată
o dată pe săptămână

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizați Kayshild o dată pe săptămână

Notați ziua în care alegeți să injectați

Mi-am injectat doza săptămânală la datele de mai jos

Deschideți aici

Ridicați aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Nu păstrați stiloul injector cu un ac atașat.
A se utiliza de către o singură persoană.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
După prima utilizare a stiloului injector (pen), a se păstra la temperaturi sub 30 °C sau la frigider. A nu se congela.
A se păstra stiloul injector (pen) acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.
Aruncați stiloul injector (pen) după 6 săptămâni de la prima utilizare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2019/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kayshild 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kayshild 1 mg injecție
FlexTouch
semaglutidă
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

administrare subcutanată
o dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml
(4 doze)

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kayshild 1,7 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut semaglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă 6,8 mg în 3 ml de soluție (2,27 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic dihidrat, propilenglicol, fenol, acid clorhidric/hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

FlexTouch

1 stilou injector (pen) și 4 ace de unică folosință (1 stilou = 4 doze)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

administrare subcutanată
o dată pe săptămână

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizați Kayshild o dată pe săptămână

Notați ziua în care alegeți să injectați

Mi-am injectat doza săptămânală la datele de mai jos

Deschideți aici

Ridicați aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Nu păstrați stiloul injector cu un ac atașat.
A se utiliza de către o singură persoană.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
După prima utilizare a stiloului injector (pen), a se păstra la temperaturi sub 30 °C sau la frigider. A nu se congela.
A se păstra stiloul injector (pen) acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.
Aruncați stiloul injector (pen) după 6 săptămâni de la prima utilizare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2019/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kayshild 1,7 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kayshild 1,7 mg injecție
FlexTouch
semaglutidă
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

administrare subcutanată
o dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml
(4 doze)

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kayshild 2,4 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut semaglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă 9,6 mg în 3 ml de soluție (3,2 mg/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic dihidrat, propilenglicol, fenol, acid clorhidric/hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

FlexTouch

1 stilou injector (pen) și 4 ace de unică folosință (1 stilou = 4 doze)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

administrare subcutanată
o dată pe săptămână

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizați Kayshild o dată pe săptămână

Notați ziua în care alegeți să injectați

Mi-am injectat doza săptămânală la datele de mai jos

Deschideți aici

Ridicați aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Nu păstrați stiloul injector cu un ac atașat.
A se utiliza de către o singură persoană.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
După prima utilizare a stiloului injector (pen), a se păstra la temperaturi sub 30 °C sau la frigider. A nu se congela.
A se păstra stiloul injector (pen) acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.
Aruncați stiloul injector (pen) după 6 săptămâni de la prima utilizare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2019/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kayshild 2,4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kayshild 2,4 mg injecție
FlexTouch
semaglutidă
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

administrare subcutanată
o dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml
(4 doze)

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Kayshild 0,25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Kayshild 0,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Kayshild 1 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Kayshild 1,7 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Kayshild 2,4 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
semaglutidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kayshild și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kayshild
3. Cum să utilizați Kayshild
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kayshild
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kayshild și pentru ce se utilizează

Kayshild este un medicament care conține substanța activă semaglutidă. Este utilizat împreună cu regimul alimentar și exercițiile fizice pentru tratarea adulților cu steatohepatită asociată disfuncției metabolice (MASH). Este utilizat la adulți cu fibroză hepatică moderată până la avansată (cicatrizare) fără ciroză (cicatrizare severă, ireversibilă). MASH este o afecțiune în care grăsimea se acumulează în ficat, care poate duce la inflamație, leziuni hepatice și formarea de țesut cicatricial.

Substanța activă din Kayshild, semaglutida, este similară unui hormon secretat în mod natural numit peptida 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1). La nivelul ficatului, reduce afectarea ficatului, cauzată probabil de ameliorarea factorilor metabolici, cum ar fi scăderea în greutate, îmbunătățirea valorile glicemiei și al lipidelor și reducerea inflamației.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kayshild

Nu utilizați Kayshild

- dacă sunteți alergic la semaglutidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Kayshild, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Utilizarea Kayshild nu este recomandată dacă:

- aveți diabet zaharat de tip 1,
- aveți funcția rinichilor redusă sever,
- aveți funcția ficatului redusă moderat sau sever și MASH,
- aveți insuficiență cardiacă severă,
- aveți boala ochiului diabetic (retinopatie).

Există o experiență limitată cu Kayshild la pacienți:

- cu vârsta de 75 de ani și peste,
- cu funcție ficatului moderat redusă,
- cu boală inflamatorie intestinală,
- cu MASH și un indice de masă corporală (IMC) mai mic de 25 kg/m² (sau un IMC mai mic de 23 kg/m² pentru persoanele de origine asiatică).

Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă vi se aplică una dintre situațiile de mai sus.

Dacă știți că urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală în cadrul căreia veți fi sub anestezie (adormit(ă)), vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră că luați Kayshild.

- **Deshidratare**

În timpul tratamentului cu Kayshild, puteți avea o senzație de rău (greață) sau o stare de rău (vărsături) sau puteți avea diaree. Aceste reacții adverse pot cauza deshidratare (pierdere de lichide). Este important să consumați o cantitate suficientă de lichide pentru a evita deshidratarea. Acest lucru este deosebit de important mai ales dacă aveți probleme cu rinichii. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări sau nelămuriri.

- **Inflamația pancreasului**

Dacă aveți dureri severe și persistente în regiunea stomacului (vezi pct. 4) - adresați-vă imediat unui medic, deoarece acestea ar putea fi un semn al inflamării pancreasului (pancreatită acută).

- **Persoane cu diabet zaharat de tip 2**

Kayshild nu poate fi utilizat ca substitut pentru insulină. Nu utilizați Kayshild în asociere cu alte medicamente care conțin agoniști ai receptorului GLP-1 (cum ar fi liraglutidă, dulaglutidă, exenatidă sau lixisenatidă).

- **Concentrație scăzută de zahăr în sânge (hipoglicemie)**

Asocierea Kayshild cu o sulfoniluree sau o insulină poate crește riscul de valori scăzute ale zahărului din sânge (hipoglicemie). Vă rugăm să citiți la pct. 4 informațiile despre semnele de avertizare în caz de reducere a concentrației de zahăr în sânge. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să vă testați concentrația de zahăr din sânge. Acest lucru îl va ajuta pe medicul dumneavoastră să hotărască dacă doza de sulfoniluree sau insulină trebuie modificată, pentru a reduce riscul de scădere a concentrației de zahăr din sânge.

- **Boala ochiului diabetic (retinopatie)**

Dacă aveți boala ochiului diabetic și utilizați insulină, acest medicament poate duce la înrăutățirea vederii și aceasta poate necesita tratament. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic poate duce la o agravare temporară a bolii ochiului diabetic. Dacă suferiți de boala

ochiului diabetic și aveți probleme cu ochii în timp ce luați acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră.

- **Modificări bruște ale vederii**

Dacă observați o pierdere bruscă a vederii sau o înrăutățire rapidă a vederii în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră pentru recomandări. Aceasta poate fi cauzată de o reacție adversă foarte rară, numită neuropatie optică ischemică anterioară non-arteritică (NAION) (vezi pct. 4: Reacții adverse grave). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande un examen oftalmologic și este posibil să trebuiască să opriți tratamentul cu acest medicament.

- **Pacienți cu golire întârziată a stomacului (gastropareză)**

Dacă aveți golire întârziată a stomacului (numită gastropareză), utilizarea Kayshild poate duce la reacții adverse gastrointestinale grave sau severe. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Kayshild.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Kayshild la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost studiate, iar Kayshild nu este recomandat pentru utilizarea la această populație.

Alte medicamente și Kayshild

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alt medicament.

În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați medicamente care conțin următoarele:

- Warfarină sau alte medicamente similare, administrate pe cale orală pentru a reduce coagularea sângelui (anticoagulante orale). Atunci când începeți tratamentul cu warfarină sau medicamente similare, este posibil să fie necesare analize de sânge frecvente pentru a determina capacitatea sângelui de a se coagula.

Sarcina și alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece nu se cunoaște dacă poate afecta fătul. Prin urmare, se recomandă utilizarea unor metode de contracepție în timpul utilizării acestui medicament. Dacă doriți să rămâneți gravidă, trebuie să încetați să utilizați acest medicament cu cel puțin două luni înainte. Dacă sunteți sau rămâneți gravidă sau dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă în timp ce utilizați acest medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece tratamentul va trebui oprit.

Nu utilizați acest medicament dacă alăptați, deoarece nu este cunoscut dacă trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Kayshild să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unii pacienți se pot simți amețiți atunci când iau Kayshild, în principal în primele 4 luni de tratament (vezi pct. 4). Dacă vă simțiți amețit(ă), fiți foarte atent(ă) în timp ce conduceți vehicule sau folosiți utilaje. Dacă aveți nevoie de informații suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Persoane cu diabet zaharat de tip 2

Dacă utilizați acest medicament în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, poate să apară scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie), ceea ce vă poate reduce capacitatea de concentrare. Evitați conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor dacă aveți semne de hipoglicemie. Vezi pct. 2, „Atenționări și precauții” pentru informații referitoare la riscul crescut de scădere a concentrației de zahăr în sânge și pct. 4 pentru semne ale concentrației mici de zahăr în sânge. Pentru mai multe informații adresați-vă medicului dumneavoastră.

Kayshild conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Kayshild

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să utilizați

Doza recomandată este de 2,4 mg o dată pe săptămână.

Tratamentul dumneavoastră va începe cu o doză mică, care va fi crescută treptat pe parcursul a 16 săptămâni de tratament.

- Când începeți să utilizați Kayshild, doza inițială este de 0,25 mg o dată pe săptămână.
- Medicul dumneavoastră vă va instrui să vă creșteți treptat doza o dată la 4 săptămâni, până când ajungeți la doza recomandată de 2,4 mg o dată pe săptămână.
- După ce ați atins doza recomandată de 2,4 mg, nu creșteți această doză mai mult.
- În cazul în care vă simțiți foarte deranjat de boală (greață) sau de stare de rău (vărsături), discutați cu medicul dumneavoastră despre amânarea creșterii dozei sau scăderea dozei până la doza anterioară, până la ameliorarea simptomelor.

De obicei, vi se va spune să urmați tabelul de mai jos.

Creșterea dozei	Doză săptămânală
Săptămânile 1-4	0,25 mg
Săptămânile 5-8	0,5 mg
Săptămânile 9-12	1 mg
Săptămânile 13-16	1,7 mg
Din săptămâna 17	2,4 mg

Medicul dumneavoastră vă va evalua tratamentul cu regularitate.

Cum se administrează Kayshild

Kayshild se administrează sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată). Nu injectați medicamentul în venă sau în mușchi.

- Cele mai bune locuri pentru injecție sunt partea superioară față a brațului, coapsele sau abdomenul.
- Înainte de a utiliza stiloul injector pentru prima dată, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală cum să îl folosiți.

Instrucțiunile detaliate cu privire la modul de utilizare al stiloului (pen) sunt menționate pe cealaltă parte a acestui prospect.

Persoane cu diabet zaharat de tip 2

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diabet zaharat de tip 2. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza de medicamente pentru diabet pentru a preveni hipoglicemia.

Când să utilizați Kayshild

- Trebuie să utilizați acest medicament o dată pe săptămână, în aceeași zi în fiecare săptămână, dacă este posibil.
- Vă puteți face injecția în orice moment al zilei – indiferent de mese.

Dacă este necesar, puteți schimba ziua injecției dumneavoastră săptămânale cu acest medicament, atât timp cât au trecut cel puțin 3 zile de la ultima injecție. După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.

Dacă utilizați mai mult Kayshild decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să manifestați reacții adverse cum ar fi senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături) sau diaree, care poate cauza deshidratare (pierderea de lichide).

Dacă uitați să utilizați Kayshild

Dacă ați uitat să injectați o doză și:

- au trecut 5 zile sau mai puțin de când ar fi trebuit să utilizați Kayshild, administrați-vă doza imediat ce vă amintiți. Injectați apoi doza următoare ca de obicei, în ziua programată.
- au trecut mai mult de 5 zile de când ar fi trebuit să utilizați Kayshild, săriți peste doza omisă. Injectați-vă apoi doza următoare ca de obicei, în următoarea zi programată.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Kayshild

Nu încetați să utilizați acest medicament dacă nu ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Complicații ale bolii ochiului diabetic (retinopatie diabetică). Dacă aveți diabet zaharat, trebuie să-l informați pe medicul dumneavoastră dacă aveți probleme oculare, cum ar fi modificări ale vederii, în timpul tratamentului cu acest medicament.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Inflamarea pancreasului (pancreatită acută). Semnele inflamării pancreasului pot include durere severă și de lungă durată la nivelul stomacului, care se poate deplasa la spate. Trebuie să fiți consultat(ă) imediat de medicul dumneavoastră dacă manifestați aceste simptome.

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1 000)

- Reacții alergice severe (reacții anafilactice, angioedem). Trebuie să solicitați imediat asistență medicală și să informați imediat medicul dacă prezentați simptome precum dificultăți de respirație, umflare, amețeală, bătăi rapide ale inimii, transpirație și pierderea conștienței sau umflarea rapidă sub piele în zone precum fața, gâtul, brațele și picioarele, care pot pune viața în pericol dacă umflarea gâtului blochează căile respiratorii.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

- O afecțiune medicală a ochiului, numită neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NAION), care poate cauza pierderea vederii la unul dintre ochi fără durere. Trebuie să îl contactați imediat pe medicul dvs. dacă observați o agravare bruscă sau treptată a vederii (vezi pct. 2: „Modificări bruște ale vederii”).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Obstrucție intestinală. O formă severă de constipație cu simptome adiționale cum ar fi durerea gastrică, balonarea, vărsături etc.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- senzație de rău (greață)
- stare de rău (vărsături)
- diaree
- constipație
- durere de stomac
- senzație de slăbiciune sau de oboseală

– acestea se observă în principal în timpul creșterii dozei și de obicei dispar în timp.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- senzație de amețelă
- stomac deranjat sau indigestie
- eructații
- gaze (flatulență)
- balonare
- stomac inflammat („gastrită”) – semnele includ dureri de stomac, senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături)
- reflux sau arsuri la stomac – sau „boală de reflux gastroesofagian” (BRGE)
- calculi biliari
- căderea părului
- reacții la locul injecției
- modificarea senzațiilor la nivelul pielii
- o întârziere a golirii stomacului
- creștere a valorilor enzimelor pancreatice (cum ar fi lipaza) la analizele de sânge
- inflamație a stomacului și a intestinelor (gastroenterită)
- tensiune arterială scăzută
- perceperea unui gust diferit al alimentelor sau băuturilor
- concentrație scăzută de zahăr în sânge (hipoglicemie) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Semnele de avertizare a unei concentrații mici de zahăr în sânge pot apărea brusc. Acestea pot include: transpirații reci, piele palidă și rece, dureri de cap, accelerare a bătăilor inimii, greață sau senzație intensă de foame, tulburări de vedere, somnolență sau slăbiciune, nervozitate, anxietate sau senzație de confuzie, dificultăți de concentrare, tremor.

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați scăderea concentrației de zahăr din sânge și ce trebuie să faceți dacă observați aceste semne de avertizare.

Scăderea concentrației de zahăr din sânge este mai probabil să apară dacă luați concomitent o sulfoniluree sau insulină. Medicul dumneavoastră poate scădea doza acestor medicamente, înainte de a începe să utilizați acest medicament.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- bătăi rapide ale inimii
- creștere a valorilor enzimelor pancreatice (cum este amilaza) la analizele de sânge
- senzație de amețelă sau leșin la ridicarea în picioare sau statul în șezut din cauza scăderii tensiunii arteriale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kayshild

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe stiloul injector și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Înainte de deschidere

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra la distanță de elementul de răcire.

În timpul utilizării

- Puteți păstra stiloul injector (pen) timp de 6 săptămâni la temperaturi sub 30 °C sau la frigider (2 °C - 8 °C), la distanță de elementul de răcire. Nu congelați Kayshild și nu utilizați dacă a fost congelat.
- Când nu utilizați stiloul injector (pen), păstrați-l acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede și incoloră.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei reziduale sau menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kayshild

- Substanța activă este semaglutidă.

Kayshild 0,25 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă 1 mg în 1,5 ml de soluție (0,68 mg/ml).

Kayshild 0,5 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă 2 mg în 3 ml de soluție (0,68 mg/ml).

Kayshild 1 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă 4 mg în 3 ml de soluție (1,34 mg/ml).

Kayshild 1,7 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă 6,8 mg în 3 ml de soluție (2,27 mg/ml).

Kayshild 2,4 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă 9,6 mg în 3 ml de soluție (3,2 mg/ml).

- Celelalte componente sunt: fosfat disodic dihidrat, propilenglicol, fenol, acid clorhidric/hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile. Vezi și pct. 2 „Kayshild conține sodiu” pentru informații privind sodiul.

Cum arată Kayshild și conținutul ambalajului

Kayshild este o soluție injectabilă limpede și incoloră într-un stilou injector (pen) preumplut.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține patru (4) doze. După ce ați injectat cele 4 doze, este posibil să mai fi rămas soluție în stilou, în ciuda administrării corecte. Orice soluție rămasă este insuficientă pentru o doză și stiloul injector trebuie eliminat.

Mărime de ambalaj: 1 stilou injector (pen) preumplut și 4 ace de unică folosință NovoFine Plus.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare a Kayshild

Înainte de a începe să utilizați stiloul injector Kayshild o dată pe săptămână, citiți **întotdeauna cu atenție aceste instrucțiuni** și discutați cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul despre cum să injectați corect Kayshild.

Stiloul Kayshild este un stilou cu administrare prevăzut cu contor de doze care **conține patru dintre dozele prescrise de Kayshild, corespunzând unui număr de patru utilizări o dată pe săptămână.**

Vă rugăm să utilizați tabelul din interiorul capacului cutiei pentru a ține evidența numărului de injecții pe care le-ați administrat și a numărului de doze rămase în stiloul injector.

Kayshild este disponibil în cinci variante diferite de stilouri injectoare, fiecare conținând una dintre următoarele doze prescrise de semaglutidă:

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

1,7 mg

2,4 mg

Începeți întotdeauna prin a verifica eticheta stiloului injector pentru a vă asigura că acesta conține doza prescrisă de Kayshild.

Stiloul dumneavoastră injector este conceput pentru a fi utilizat cu acele de unică folosință de 30G, 31G și 32G și cu o lungime de până la 8 mm.

Ambalajul conține:

- Stilou Kayshild
- 4 ace NovoFine Plus
- Prospect

Stilou Kayshild (exemplu)

Vă rugăm să rețineți: Stiloul dvs. poate varia ca dimensiune, iar culoarea etichetei stiloului dvs. poate diferi față de exemplul ilustrat în imagini. Aceste instrucțiuni sunt valabile pentru toate stilourile injectoare



Acul NovoFine Plus (exemplu)

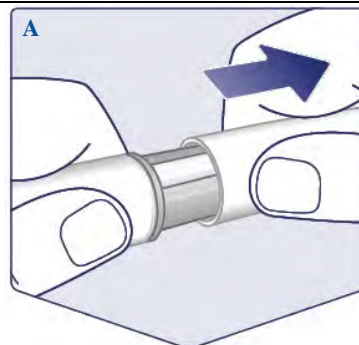


1. Pregătiți stiloul injector (pen) cu un ac nou

Verificați numele și doza stiloului injector pentru a vă asigura că acesta conține doza prescrisă de Kayshild.

Scoateți capacul stiloului injector (pen).

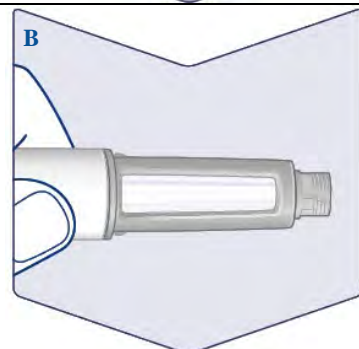
(Vezi Figura A).



Verificați dacă soluția din stiloul injector (pen) este limpede și incoloră.

Priviți prin fereastra stiloului injector (pen). Dacă Kayshild are aspect opalescent sau colorat, nu folosiți stiloul injector (pen).

(Vezi Figura B).



Folosiți întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție.

Luați un ac când sunteți gata să vă administrați injecția. Verificați folia protectoare din hârtie și capacul exterior al acului pentru deteriorări. Dacă observați orice deteriorare, acest lucru poate afecta sterilitatea. Eliminați-l și utilizați un ac nou.

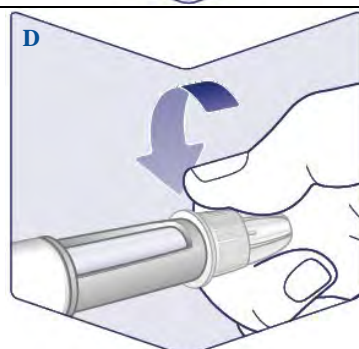
Rupeți folia protectoare din hârtie.

(Vezi Figura C).



Împingeți acul direct pe stiloul injector. Rotiți acul până când acesta este bine fixat.

(Vezi Figura D).



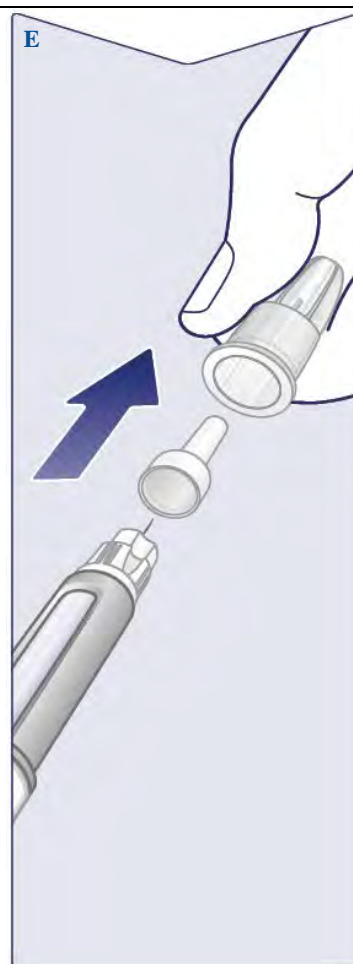
Acul este acoperit cu două capace. Trebuie să îndepărtați ambele capace. Dacă uitați să scoateți ambele capace, nu veți injecta Kayshild deloc.

Scoateți capacul exterior al acului și păstrați-l pentru mai târziu. Veți avea nevoie de acest capac pentru a scoate în siguranță acul din stiloul injector după injectare.

Trageți capacul interior al acului și eliminați-l. Este posibil ca o picătură de Kayshild să apară la vârful acului. Trebuie să verificați în continuare curgerea Kayshild dacă utilizați un stilou injector (pen) pentru prima dată. Consultați secțiunea „**Verificați curgerea la fiecare stilou injector nou**”.

Nu folosiți niciodată un ac îndoit sau deteriorat. Pentru mai multe informații despre manipularea acelor, consultați secțiunea „**Despre acele dumneavoastră**” de mai jos, sub aceste instrucțiuni.

(Vezi Figura E).



Verificați curgerea la fiecare stilou injector nou

Dacă utilizați deja stiloul injector cu Kayshild, treceți la pasul „**2. Setarea dozei**”.

Verificați curgere Kayshild doar înainte de **prima injectare a fiecărui nou stilou injector**.

Rotiți selectorul dozei până când vedeți simbolul de verificare a curgerii (■ ■ ▬).

(Vezi Figura F).



Asigurați-vă că simbolul de verificare a curgerii se aliniază cu indicatorul de dozare.

(Vezi Figura G).



Verificați curgerea

Țineți stiloul injector (pen) cu acul îndreptat în sus.

Apăsați și mențineți apăsat butonul de dozare până când contorul de dozare revine la valoarea **0**.

Cifra **0** trebuie să fie aliniată cu indicatorul de dozare.

Ar trebui ca o picătură de Kayshild să apară la vârful acului. Această picătură indică faptul că stiloul injector este gata de utilizare.

Dacă nu apare nicio picătură, verificați din nou debitul. **Acest lucru trebuie făcut numai de două ori.**

Dacă tot nu apare nicio picătură, **înlocuiți acul și verificați curgerea încă o dată.**

Nu utilizați stiloul injector dacă nu apare nicio picătură de Kayshild.

(Vezi Figura H).



2. Setarea dozei

Rotiți selectorul dozei până când **contorul de dozare se oprește** și acesta **indică doza prescrisă pentru dumneavoastră**.

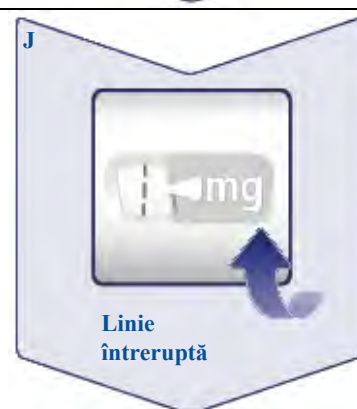
(Vezi Figura I).



Linia întreruptă (I) pe contorul de dozare vă va ghida către doza dumneavoastră.

Selectorul de dozare emite clicurile diferite când este rotit înainte, înapoi sau dincolo de doza dumneavoastră. Veți auzi un „clic” de fiecare dată când rotiți selectorul de dozare. Nu setați doza numărând numărul de clicuri pe care le auziți.

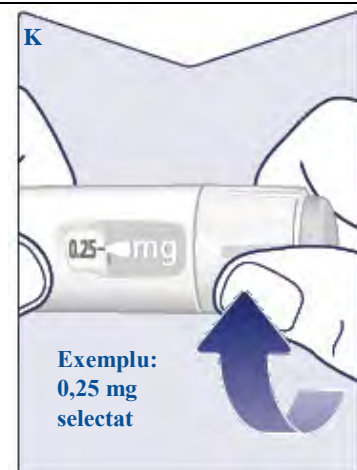
(Vezi Figura J).



Când doza prescrisă pentru dumneavoastră se aliază la indicatorul dozei, ați selectat doza. În această imagine, doza **0,25 mg** este prezentată ca exemplu.

Dacă contorul de dozare se oprește înainte de a ajunge la doza dumneavoastră prescrisă, consultați secțiunea „**Aveți destul Kayshild?**” sub aceste instrucțiuni.

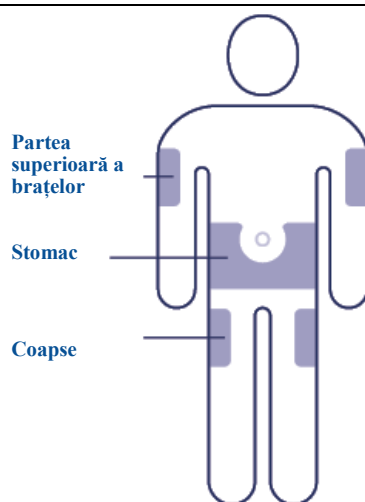
(Vezi Figura K).



Alegeți locul de injectare

Alegeți partea superioară a brațelor, coapsele sau abdomenul (a se păstra o distanță de 5 cm față de ombilic).

Vă puteți injecta în aceeași zonă a corpului în fiecare săptămână, dar asigurați-vă că nu se află în același loc ca cel utilizat ultima oară.

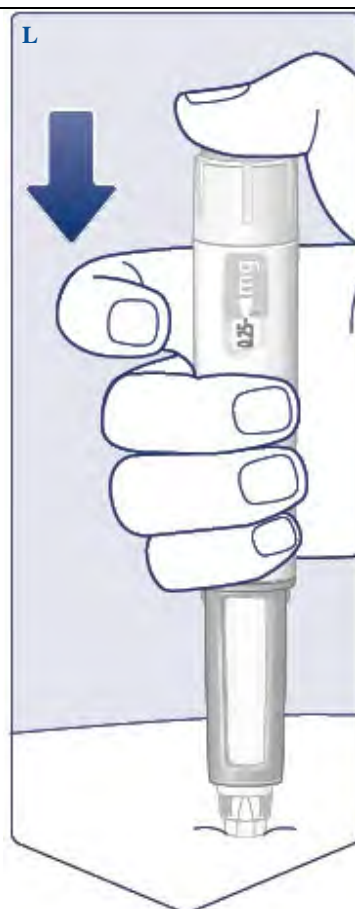


3. Injectați doza

Introduceți acul în piele.

Asigurați-vă că puteți vedea contorul de dozare. Nu acoperiți contorul de dozare cu degetele. Acest lucru poate duce la întreruperea injectării.

(Vezi Figura L).

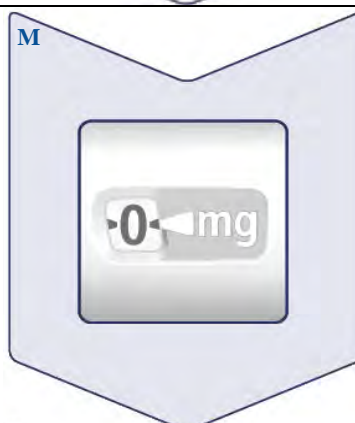


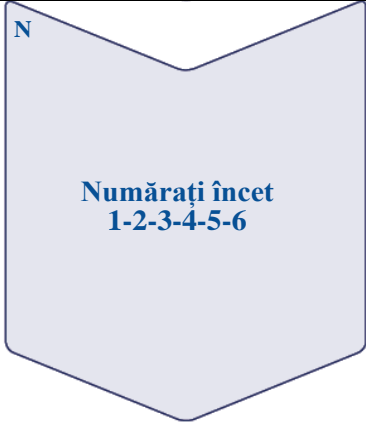
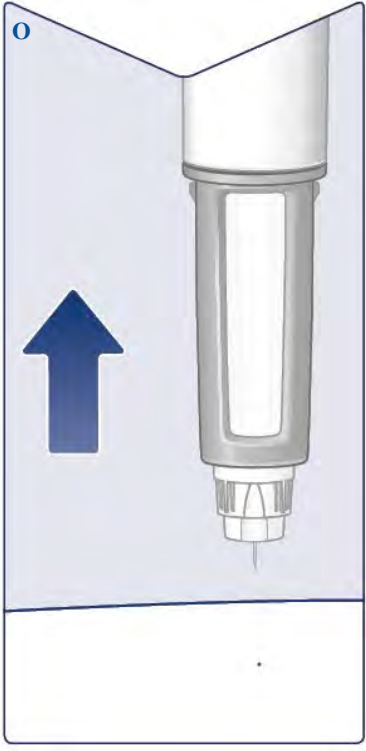
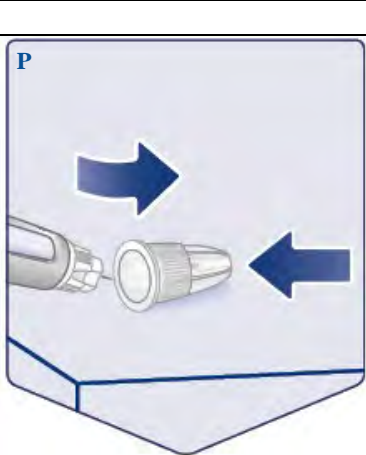
Apăsați și mențineți apăsat butonul de dozare până când contorul de dozare indică 0.

(Vezi Figura M).

Continuați să apăsați butonul de dozare cu acul în piele și numărați încet până la 6. Cifra 0 trebuie să fie aliniată cu indicatorul de dozare. Este posibil să auziți sau să simțiți un clic atunci când contorul de dozare revine la 0.

(Vezi Figura N).



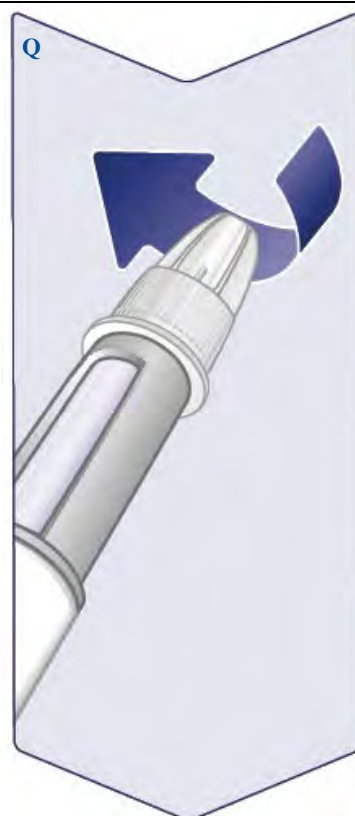
	<p>N</p>  <p>Numărați încet 1-2-3-4-5-6</p>
<p>Scoateți acul din piele. Dacă acul este îndepărtat mai devreme, este posibil să vedeți un flux de Kayshild care iese din vârful acului și astfel nu va fi administrată doza completă. Dacă apare sânge la locul de injectare, apăsați ușor pe zonă pentru a opri sângerarea.</p> <p>Este posibil să vedeți o picătură de Kayshild la vârful acului după injectare. Acest lucru este normal și nu influențează doza.</p> <p>(Vezi Figura O).</p>	<p>O</p> 
<p>4. După injectare</p> <p>Direcționați vârful acului în capacul exterior al acului pe o suprafață plană, fără să atingeți acul sau capacul exterior al acului.</p> <p>După ce acul este acoperit, împingeți complet, cu atenție, capacul exterior al acului.</p> <p>(Vezi Figura P).</p>	<p>P</p> 

Deșurbați acul și eliminați-l cu grijă conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale, farmacistului sau autorităților locale.

Nu încercați niciodată să acoperiți acul cu capacul interior al acului. Vă puteți înțepa cu acul.

Eliminați întotdeauna acul imediat după fiecare injecție pentru a preveni blocarea acului, contaminarea, infecția și dozarea imprecisă. **Nu păstrați niciodată stiloul injector cu acul atașat.**

(Vezi Figura Q).




Puneți capacul fără filet pe stiloul injector după fiecare utilizare pentru a feri Kayshild de lumină.

(Vezi Figura R).



Când stiloul injector este gol, eliminați-l fără ac, așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală, farmacist sau autoritățile locale.

Capacul stiloului și cutia goală pot fi eliminate împreună cu deșeurile menajere.

<p>Despre acele dumneavoastră</p>	
<p>Cum se poate identifica un ac blocat sau deteriorat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă valoarea 0 nu apare pe contorul de dozare după apăsarea continuă a butonului de dozare, este posibil ca acul pe care l-ați utilizat să fie blocat sau deteriorat. • În acest caz, nu ați administrat nicio cantitate de Kayshild - chiar dacă contorul de dozare s-a deplasat de la doza inițială pe care ați setat-o. <p>Cum se manevrează un ac blocat Schimbați acul conform instrucțiunilor din „1. Pregătiți stiloul injector (pen) cu un ac nou” și mergeți la „2. Setarea dozei”.</p>	
<p>Întreținerea stiloului dumneavoastră injector</p>	
<p>Manevrați stiloul injector (pen) cu grijă. Manipularea accidentală sau utilizarea necorespunzătoare pot cauza administrarea de doze inadecvate. Dacă se întâmplă acest lucru, este posibil să nu obțineți efectul dorit al Kayshild.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultați verso-ul acestei broșuri pentru a citi condițiile de păstrare pentru stiloul dumneavoastră injector. • Nu injectați Kayshild dacă a fost expus la lumina directă a soarelui. • Nu supuneți Kayshild la îngheț și nu injectați niciodată Kayshild în stare congelată. Eliminați stiloul injector. • Nu scăpați stiloul dumneavoastră injector (pen) pe jos și nu îl loviți de suprafețe dure. • Nu încercați să reumpleți stiloul dumneavoastră injector (pen). După ce acesta se golește, trebuie aruncat. • Nu încercați să reparați sau să dezmembrați stiloul dumneavoastră injector (pen). • Nu expuneți stiloul dumneavoastră injector (pen) la praf, mizerie sau lichide. • Nu spălați, îmbibați în lichid sau lubrifiați stiloul dumneavoastră injector (pen). Curățați-l cu o cârpă îmbibată cu detergent neagresiv. 	
<p>Aveți destul Kayshild?</p>	
<p>Dacă contorul de dozare se oprește înainte de a ajunge la doza prescrisă pentru dumneavoastră, nu mai există suficient Kayshild pentru o doză completă. Eliminați stiloul injector și utilizați un nou stilou injector Kayshild.</p>	
<p>⚠ Informații importante</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Injectați o singură doză de Kayshild o dată pe săptămână. Dacă nu utilizați Kayshild conform prescripției, este posibil să nu obțineți efectul dorit al acestui medicament. • Dacă utilizați mai mult de un tip de medicament injectabil, este foarte important să verificați numele și doza etichetei stiloului injector înainte de utilizare. • Nu utilizați acest stilou injector fără ajutor dacă aveți vederea slabă și nu puteți urma aceste instrucțiuni. Solicitați ajutorul unei persoane cu vederea bună care să fie instruit în ceea ce privește utilizarea stiloului injector cu Kayshild. • Păstrați întotdeauna stiloul injector și acele la vederea și raza de acțiune a altor persoane, în special a copiilor. • Niciodată nu folosiți stiloul injector sau acele împreună cu alte persoane. 	

- **Acele sunt exclusiv de unică folosință. Nu reutilizați niciodată acele**, deoarece acest lucru poate duce la blocarea acelor, contaminare, infecție și dozare incorectă.
- Îngrijitorii trebuie **să fie extrem de precauți atunci când manipulează acele** folosite pentru a preveni răniile accidentale prin înțepare cu acul și infecțiile.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ
CONDIȚIONATE, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ A MEDICAMENTELOR**

Concluziile prezentate de Agenția Europeană a Medicamentelor privind:

- **Autorizare condiționată de punere pe piață**

Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP), după examinarea cererii, este de părere că raportul beneficiu-risc este favorabil pentru recomandarea acordării autorizației de punere pe piață condiționate, așa cum este detaliat în Raportul Public European de Evaluare (EPAR).