

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rybelsus 3 mg comprimidos
Rybelsus 7 mg comprimidos
Rybelsus 14 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rybelsus 3 mg comprimidos

Cada comprimido contém 3 mg de semaglutido*.

Rybelsus 7 mg comprimidos

Cada comprimido contém 7 mg de semaglutido*.

Rybelsus 14 mg comprimidos

Cada comprimido contém 14 mg de semaglutido*.

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido, independentemente da dosagem de semaglutido, contém 23 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Rybelsus 3 mg comprimidos

Comprimido branco a amarelo-claro, de forma oval (7,5 mm x 13,5 mm), com a gravação '3' em relevo numa das faces e 'novo' na face oposta.

Rybelsus 7 mg comprimidos

Comprimido branco a amarelo-claro, de forma oval (7,5 mm x 13,5 mm), com a gravação '7' em relevo numa das faces e 'novo' na face oposta.

Rybelsus 14 mg comprimidos

Comprimido branco a amarelo-claro, de forma oval (7,5 mm x 13,5 mm), com a gravação '14' em relevo numa das faces e 'novo' na face oposta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rybelsus é indicado no tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada, para melhoria do controlo glicémico, como adjuvante à dieta e exercício

- em monoterapia, quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contraindicações
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes.

Para informação sobre resultados de estudos relativos a associações, a efeitos sobre o controlo glicémico e a acontecimentos cardiovasculares, bem como às populações em estudo, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial de semaglutido é de 3 mg uma vez por dia, durante um mês. Após um mês, a dose deve ser aumentada para uma dose de manutenção de 7 mg uma vez por dia. Após, pelo menos, um mês com uma dose de 7 mg uma vez por dia, a dose pode ser aumentada para uma dose de manutenção de 14 mg uma vez por dia para uma melhoria acrescida do controlo glicémico.

A dose única diária máxima recomendada de semaglutido é 14 mg. A toma de dois comprimidos de 7 mg para obter o efeito de uma dose de 14 mg não foi estudada e, por este motivo, não é recomendada.

Para informação sobre mudança entre semaglutido oral e semaglutido subcutâneo (s.c.), ver secção 5.2.

Quando semaglutido é utilizado em associação com metformina e/ou um inibidor do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2i) ou tiazolidinediona, a dose atual de metformina e/ou SGLT2i ou tiazolidinediona pode ser mantida.

Quando semaglutido é utilizado em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, poderá ser ponderada uma redução da dose de sulfonilureia ou de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4 e 4.8).

A automonitorização da glicemia não é necessária para ajustar a dose de semaglutido. A automonitorização da glicemia é necessária para ajustar a dose de sulfonilureia e de insulina, particularmente quando o tratamento com semaglutido é iniciado e se reduz a dose de insulina. É recomendada uma abordagem faseada para redução da dose de insulina.

Omissão de uma dose

Se não tiver sido tomada uma dose, a dose omitida deve ser ignorada e a dose seguinte deve ser tomada no dia seguinte.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose com base na idade. A experiência terapêutica em doentes com idade ≥ 75 anos é limitada (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. A experiência com a utilização de semaglutido em doentes com compromisso renal grave é limitada.

Não é recomendada a utilização de semaglutido em doentes com doença renal terminal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com compromisso hepático. A experiência com a utilização de semaglutido em doentes com compromisso hepático grave é limitada. Deve haver precaução durante o tratamento destes doentes com semaglutido (ver secção 5.2).

População pediátrica

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

Modo de administração

Rybelsus é um comprimido para ser tomado por via oral, uma vez por dia.

- Este medicamento deve ser tomado com o estômago vazio a qualquer hora do dia.
- Deve ser engolido inteiro com um gole de água (até meio copo de água, equivalente a 120 ml). Os comprimidos não devem ser partidos, esmagados ou mastigados, uma vez que não é conhecido o impacto que isto pode ter sobre a absorção de semaglutido.
- Os doentes devem aguardar, pelo menos, 30 minutos antes de tomarem a primeira refeição ou bebida do dia ou outros medicamentos por via oral. Aguardar menos de 30 minutos, diminui a absorção de semaglutido (ver secções 4.5 e 5.2).

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Geral

O semaglutido não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética. Foi notificada cetoacidose diabética em doentes insulino dependentes que fizeram uma descontinuação rápida ou uma redução na dose de insulina quando o tratamento com um agonista dos recetores de GLP-1 foi iniciado (ver secção 4.2).

Não existe experiência clínica em doentes com insuficiência cardíaca congestiva classe IV da *New York Heart Association* (NYHA), pelo que a utilização de semaglutido não é recomendada nestes doentes.

Não existe experiência clínica com semaglutido em doentes submetidos a cirurgia bariátrica.

Efeitos gastrointestinais e desidratação

A utilização de agonistas dos recetores de GLP-1 pode estar associada a reações adversas gastrointestinais que podem causar desidratação, podendo, em casos raros, conduzir à deterioração da função renal (ver secção 4.8). Os doentes tratados com semaglutido devem ser aconselhados relativamente ao potencial risco de desidratação associado aos efeitos adversos gastrointestinais e devem precaver-se para evitar a depleção de fluidos.

Pancreatite aguda

Foi observada pancreatite aguda com a utilização de agonistas dos recetores de GLP-1. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, a administração de semaglutido deverá ser interrompida; se se confirmar o diagnóstico, o tratamento com semaglutido não deve ser reiniciado. Deve haver precaução em doentes com história de pancreatite.

Hipoglicemia

Os doentes tratados com semaglutido em associação com uma sulfonilureia ou insulina poderão ter um risco acrescido de hipoglicemia (ver secção 4.8). É possível diminuir o risco de hipoglicemia ao reduzir a dose de sulfonilureia ou insulina quando iniciar o tratamento com semaglutido (ver secção 4.2).

Retinopatia diabética

Em doentes com retinopatia diabética a receber tratamento com insulina e semaglutido s.c., foi observado um aumento do risco de desenvolvimento de complicações associadas a retinopatia diabética, risco este que não pode ser excluído em relação ao semaglutido administrado por via oral (ver dados na secção 4.8). Deve haver precaução durante a utilização de semaglutido em doentes com retinopatia diabética. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e tratados de acordo com as orientações clínicas. A melhoria rápida do controlo da glicose foi associada a um agravamento temporário da retinopatia diabética, mas não podem ser excluídos outros mecanismos. O controlo glicémico a longo prazo diminui o risco de retinopatia diabética.

Resposta ao tratamento

Para ser atingido o efeito terapêutico esperado de semaglutido, é recomendada a conformidade com o regime posológico. Se a resposta ao tratamento com semaglutido for inferior à esperada, o médico que indicou o tratamento deve ter em atenção que a absorção de semaglutido é muito variável e pode ser baixa, e que a biodisponibilidade de semaglutido é baixa.

Teor de sódio

Este medicamento contém 23 mg de sódio por comprimido, equivalente a 1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O semaglutido atrasa o esvaziamento gástrico, o que pode influenciar a absorção de outros medicamentos administrados por via oral.

Efeitos de semaglutido noutros medicamentos

Tiroxina

A exposição total (AUC) da tiroxina (ajustada para níveis endógenos) aumentou em 33% após a administração de uma dose única de levotiroxina. A exposição máxima (C_{max}) manteve-se inalterada. Deve ser considerada a monitorização de parâmetros da função tiroideia durante o tratamento de doentes tratados simultaneamente com semaglutido e levotiroxina.

Varfarina e outros derivados da cumarina

O tratamento com semaglutido não alterou a AUC nem a C_{max} da R- e da S-varfarina na sequência de uma dose única de varfarina, e os efeitos farmacodinâmicos da varfarina, com base nas medições da razão normalizada internacional (RNI), não foram afetados de forma clinicamente relevante. No entanto, foram notificados casos de diminuição da RNI durante a utilização concomitante de

acenocumarol e semaglutido. Após o início do tratamento com semaglutido em doentes a tomarem varfarina ou outros derivados da cumarina, é recomendada a monitorização frequente da RNI.

Rosuvastatina

A AUC de rosuvastatina aumentou em 41% [IC 90%: 24; 60] quando coadministrada com semaglutido. Com base no índice terapêutico amplo da rosuvastatina, a magnitude das alterações na exposição não é considerada clinicamente relevante.

Digoxina, contraceptivos orais, metformina, furosemida

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes na AUC ou na C_{max} da digoxina, dos contraceptivos orais (contendo etinilestradiol e levonorgestrel), da metformina ou da furosemida, quando administrados concomitantemente com semaglutido.

As interações com outros medicamentos com biodisponibilidade muito baixa (F: 1%) não foram avaliadas.

Efeitos de outros medicamentos no semaglutido

Omeprazol

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes na AUC ou C_{max} de semaglutido quando tomado concomitante com omeprazol.

Num ensaio que analisou a farmacocinética de semaglutido coadministrado com cinco outros comprimidos, a AUC de semaglutido diminuiu em 34% e a C_{max} em 32%. Estes dados sugerem que a presença de vários comprimidos no estômago influencia a absorção de semaglutido, quando coadministrados em simultâneo. Após a administração de semaglutido, os doentes devem esperar 30 minutos antes de tomarem outros medicamentos administrados por via oral (ver secção 4.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com semaglutido.

Gravidez

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

Amamentação

Nos ratos fêmea lactantes, o semaglutido, o salcaprozato de sódio e/ou os respetivos metabolitos foram excretados no leite. Uma vez que não pode ser excluído qualquer risco para o lactente amamentado, Rybelsus não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em 10 ensaios de fase 3a, 5.707 doentes foram expostos a semaglutido em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para diminuição da glicose. O tratamento teve uma duração entre 26 semanas e 78 semanas. As reações adversas notificadas mais frequentemente nos ensaios clínicos foram as doenças gastrointestinais, incluindo náuseas (muito frequentes), diarreia (muito frequentes) e vômitos (frequentes).

Lista tabelada de reações adversas

O Quadro 1 apresenta a lista das reações adversas identificadas em ensaios de fase 3 (descrição mais detalhada na secção 5.1) e notificações pós-comercialização em doentes com diabetes mellitus tipo 2. As frequências das reações adversas (exceto complicações associadas a retinopatia diabética, ver nota de rodapé no Quadro 1) baseiam-se num grupo de ensaios de fase 3a, excluindo o ensaio de resultados cardiovasculares.

As reações estão apresentadas na lista abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências estão definidas como: muito frequentes: ($\geq 1/10$); frequentes: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros: ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 1 Frequência das reações adversas de semaglutido oral

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecida
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ^c	Reação anafilática	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia quando utilizado com insulina ou sulfonilureia ^a	Hipoglicemia quando utilizado com outros medicamentos antidiabéticos orais ^a Diminuição do apetite			
Afeções oculares		Complicações associadas a retinopatia diabética ^b			

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecida
Cardiopatias			Aumento da frequência cardíaca		
Doenças gastrointestinais	Náuseas Diarreia	Vômitos Dor abdominal Distensão abdominal Obstipação Dispepsia Gastrite Refluxo gastroesofágico Flatulência	Erução Esvaziamento gástrico retardado	Pancreatite aguda	Obstrução intestinal ^d
Afeções hepatobiliares			Litíase biliar		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga			
Exames complementares de diagnóstico		Lipase aumentada Amilase aumentada	Peso diminuído		
Doenças do sistema nervoso		Tonturas	Disgeusia		

^{a)} Hipoglicemia definida como glicemia <3,0 mmol/l ou <54 mg/dl

^{b)} As complicações associadas a retinopatia diabética incluem: fotocoagulação retiniana, tratamento com fármacos intravítreos, hemorragia no vítreo e cegueira relacionada com a diabetes (pouco frequentes). A frequência baseia-se no ensaio de resultados cardiovasculares com semaglutido s.c., mas não é possível excluir que o risco identificado de complicações associadas a retinopatia diabética também seja aplicável a Rybelsus.

^{c)} Termo agrupado que também contempla acontecimentos adversos relacionados com hipersensibilidade, tais como erupção cutânea e urticária.

^{d)} De notificações pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

A hipoglicemia grave foi principalmente observada quando o semaglutido foi utilizado com uma sulfonilureia (<0,1% dos indivíduos, 0,001 acontecimentos/doentes ano) ou insulina (1,1% dos indivíduos, 0,013 acontecimentos/doentes ano). Poucos episódios (0,1% dos indivíduos, 0,001 acontecimentos/doente ano) foram observados com a administração de semaglutido em associação com antidiabéticos orais diferentes das sulfonilureias.

Reações adversas gastrointestinais

Ocorreram náuseas em 15%, diarreia em 10% e vômitos em 7% dos doentes tratados com semaglutido. A gravidade da maioria dos acontecimentos foi ligeira a moderada, e a maioria dos eventos foi de curta duração. Os acontecimentos levaram à interrupção do tratamento em 4% dos indivíduos. Os acontecimentos foram notificados mais frequentemente durante os primeiros meses de tratamento.

Foi notificada pancreatite aguda confirmada por adjudicação em ensaios de fase 3a, semaglutido (<0.1%) e o comparador (0.2%). No ensaio de resultados cardiovasculares, a frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação foi de 0,1% para semaglutido e de 0,2% para o placebo (ver secção 4.4).

Complicações associadas a retinopatia diabética

Um ensaio clínico de 2 anos com semaglutido s.c. investigou 3.297 doentes com diabetes tipo 2, com elevado risco cardiovascular, diabetes de longa duração e glicemia inadequadamente controlada. Neste ensaio, ocorreram acontecimentos adjudicados de complicações associadas a retinopatia diabética em mais doentes tratados com semaglutido s.c. (3,0%) comparativamente a placebo (1,8%). Esta situação foi observada em doentes tratados com insulina com retinopatia diabética diagnosticada. A diferença entre os tratamentos surgiu precocemente e persistiu ao longo de todo o ensaio. A avaliação sistemática das complicações associadas a retinopatia diabética só foi efetuada no ensaio dos resultados cardiovasculares com semaglutido s.c.. Nos ensaios clínicos com Rybelsus de duração até 18 meses, que envolveram 6.352 doentes com diabetes tipo 2, os acontecimentos adversos relacionados com retinopatia diabética foram comunicados em proporções semelhantes nos indivíduos tratados com semaglutido (4,2%) e com comparadores (3,8%).

Imunogenicidade

De forma consistente com as possíveis propriedades imunogénicas dos medicamentos que contêm proteínas ou péptidos, os doentes poderão desenvolver anticorpos na sequência do tratamento com semaglutido. A proporção de indivíduos que apresentou resultados positivos para anticorpos anti-semaglutido em qualquer momento após o início do estudo foi baixa (0,5%) e nenhum indivíduo apresentou anticorpos neutralizantes anti-semaglutido ou anticorpos anti-semaglutido com efeito neutralizante do GLP-1 endógeno no fim do ensaio.

Aumento da frequência cardíaca

Foi observado um aumento da frequência cardíaca com agonistas dos recetores de GLP-1. Nos ensaios de fase 3a, foram observadas variações médias de 0 a 4 batimentos por minuto (bpm) relativamente a valores entre 69 e 76 no início do estudo, nos doentes tratados com Rybelsus.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Os efeitos da sobredosagem com semaglutido nos estudos clínicos podem estar associados a doenças gastrointestinais. Em caso de sobredosagem, deve ser iniciado um tratamento de apoio apropriado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do doente. Poderá ser necessário um período prolongado de observação e tratamento dos sintomas, tendo em conta a longa semivida do semaglutido de aproximadamente 1 semana (ver secção 5.2). Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com semaglutido.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados no tratamento da diabetes, Análogos do péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), código ATC: A10BJ06

Mecanismo de ação

O semaglutido é um análogo do GLP-1 com uma sequência 94% homóloga à do GLP-1 humano. O semaglutido atua como agonista dos recetores de GLP-1 que se liga seletivamente e ativa o recetor de GLP-1, o alvo para o GLP-1 nativo.

O GLP-1 é uma hormona fisiológica que tem diversas ações na regulação do apetite e da glicose, bem como no sistema cardiovascular. Os efeitos no apetite e na glicose são especificamente mediados pelos recetores do GLP-1 no pâncreas e no cérebro.

O semaglutido reduz a glicemia de uma forma dependente da glicose, estimulando a secreção de insulina e diminuindo a secreção de glucagom quando a glicemia está elevada. O mecanismo de redução da glicemia também envolve um ligeiro atraso do esvaziamento gástrico na fase pós-prandial inicial. Durante a hipoglicemia, o semaglutido diminui a secreção de insulina e não inviabiliza a secreção de glucagom. O mecanismo de ação do semaglutido é independente da via de administração.

O semaglutido reduz o peso corporal e a massa gorda corporal através da diminuição da necessidade de aporte de energia, o que envolve uma redução geral do apetite. Além disso, o semaglutido reduz a preferência por alimentos ricos em gordura.

Os recetores de GLP-1 são expressos no coração, na vasculatura, no sistema imunitário e nos rins. O semaglutido tem um efeito benéfico nos lípidos plasmáticos, diminui a pressão arterial sistólica e reduz a inflamação nos estudos clínicos. Nos estudos em animais, o semaglutido atenua o desenvolvimento de aterosclerose, prevenindo a progressão de placas na aorta e reduzindo a inflamação das placas.

Efeitos farmacodinâmicos

As avaliações farmacodinâmicas descritas abaixo foram realizadas após 12 semanas de tratamento com semaglutido administrado por via oral.

Glicose em jejum e pós-prandial

O semaglutido reduz as concentrações de glicose em jejum e pós-prandial. Em doentes com diabetes tipo 2, o tratamento com semaglutido resultou numa redução relativa comparativamente a placebo, de 22% [13; 30] para a glicose em jejum e de 29% [19; 37] para a glicose pós-prandial.

Secreção de glucagom

O semaglutido diminui as concentrações de glucagom pós-prandial. Em doentes com diabetes tipo 2, o semaglutido resultou nas seguintes reduções relativas na concentração de glucagom comparativamente a placebo: resposta de glucagom pós-prandial de 29% [15; 41].

Esvaziamento gástrico

O semaglutido causa um ligeiro atraso no esvaziamento gástrico pós-prandial inicial, sendo a exposição ao paracetamol (AUC_{0-1h}) na primeira hora após a refeição inferior em 31% [13, 46], reduzindo, assim, a velocidade com que a glicose surge na circulação no período pós-prandial.

Lípidos em jejum e pós-prandiais

O semaglutido, comparativamente a placebo, diminuiu as concentrações de colesterol de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de triglicéridos em jejum em 20% [5; 33] e 19% [8; 28], respetivamente. A resposta pós-prandial do colesterol VLDL e dos triglicéridos a uma refeição rica em gordura registou uma redução de 21% [7; 32] e 24% [9; 36], respetivamente. A ApoB48 registou uma redução tanto em jejum como no estado pós-prandial, de 25% [2; 42] e 30% [15; 43], respetivamente.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de Rybelsus foram avaliadas em oito ensaios de fase 3a globais, controlados e aleatorizados. Em sete destes ensaios, o objetivo principal foi a avaliação da eficácia glicémica; num outro ensaio, o objetivo principal foi a avaliação dos resultados cardiovasculares.

Os ensaios incluíram 8.842 doentes aleatorizados com diabetes tipo 2 (5.169 tratados com semaglutido), incluindo 1.165 doentes com compromisso renal moderado. Os doentes tinham uma idade média de 61 anos (com idades entre 18 e 92 anos), sendo que 40% dos doentes tinham ≥ 65 anos de idade e 8% ≥ 75 anos de idade. A eficácia de semaglutido foi comparada com placebo ou controlos ativos (sitagliptina, empagliflozina e liraglutido).

A eficácia de semaglutido não foi afetada pelos seguintes parâmetros no início do estudo: idade, género, raça, etnia, peso corporal, IMC, duração da diabetes, doença do trato gastrointestinal superior e nível de função renal.

PIONEER 1 – Monoterapia

Num ensaio com dupla ocultação que decorreu ao longo de 26 semanas, 703 doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlada com dieta e exercício foram aleatorizados para semaglutido 3 mg, semaglutido 7 mg, semaglutido 14 mg ou placebo uma vez por dia.

Quadro 2 Resultados de um ensaio com duração de 26 semanas, em monoterapia, que comparou semaglutido com placebo (PIONEER 1)

	Semaglutido 7 mg	Semaglutido 14 mg	Placebo
Conjunto completo de análise (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Início do estudo	8,0	8,0	7,9
Varição desde o início do estudo ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7,0%	69 [§]	77 [§]	31
GPJ (mmol/l)			
Início do estudo	9,0	8,8	8,9
Varição desde o início do estudo ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Peso corporal (kg)			
Início do estudo	89,0	88,1	88,6
Varição desde o início do estudo ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Independentemente da descontinuação do tratamento ou do início de tratamento de urgência alternativo (modelo de mistura-padrão com imputação múltipla). * p<0,001 (bilateral, não ajustado) para superioridade, controlado em função da multiplicidade. § p<0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA_{1c} <7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades).

PIONEER 2 – Semaglutido vs. empagliflozina, ambos em associação com metformina

Num ensaio aberto que decorreu ao longo de 52 semanas, 822 doentes com diabetes tipo 2 foram aleatorizados para semaglutido 14 mg uma vez por dia ou empagliflozina 25 mg uma vez por dia, ambos em associação com metformina.

Quadro 3 Resultados de um ensaio com duração de 52 semanas que comparou o semaglutido com a empagliflozina (PIONEER 2)

	Semaglutido 14 mg	Empagliflozina 25 mg
Conjunto completo de análise (N)	411	410
Semana 26		

	Semaglutido 14 mg	Empagliflozina 25 mg
HbA_{1c} (%)		
Início do estudo	8,1	8,1
Varição desde o início do estudo ¹	-1,3	-0,9
Diferença em relação a empagliflozina ¹ [IC 95%]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7,0%	67 [§]	40
GPI (mmol/l)		
Início do estudo	9,5	9,7
Varição desde o início do estudo ¹	-2,0	-2,0
Diferença em relação a empagliflozina ¹ [IC 95%]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Peso corporal (kg)		
Início do estudo	91,9	91,3
Varição desde o início do estudo ¹	-3,8	-3,7
Diferença em relação a empagliflozina ¹ [IC 95%]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Semana 52		
HbA_{1c} (%)		
Varição desde o início do estudo ¹	-1,3	-0,9
Diferença em relação a empagliflozina ¹ [IC 95%]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7,0%	66 [§]	43
Peso corporal (kg)		
Varição desde o início do estudo ¹	-3,8	-3,6
Diferença em relação a empagliflozina ¹ [IC 95%]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Independentemente da descontinuação do tratamento ou do início de tratamento de urgência alternativo (modelo de mistura-padrão com imputação múltipla). * p<0,001 (bilateral, não ajustado) para superioridade, controlado em função da multiplicidade. [§] p<0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA_{1c} <7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades.

PIONEER 3 – Semaglutido vs. sitagliptina, ambos em associação com metformina ou metformina e sulfonilureia

Num ensaio com dupla ocultação e dupla simulação que decorreu ao longo de 78 semanas, 1.864 doentes com diabetes tipo 2 foram aleatorizados para semaglutido 3 mg, semaglutido 7 mg, semaglutido 14 mg ou sitagliptina 100 mg uma vez por dia, todos em associação com metformina em monoterapia ou metformina e sulfonilureia. As reduções na HbA_{1c} e no peso corporal mantiveram-se ao longo da duração de ensaio de 78 semanas.

Quadro 4 Resultados de um ensaio com duração de 78 semanas que comparou o semaglutido com a sitagliptina (PIONEER 3)

	Semaglutido 7 mg	Semaglutido 14 mg	Sitagliptina 100 mg
Conjunto completo de análise (N)	465	465	467
Semana 26			
HbA_{1c} (%)			
Início do estudo	8,4	8,3	8,3
Varição desde o início do estudo ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Diferença em relação a sitagliptina ¹ [IC 95%]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7,0%	44 [§]	56 [§]	32
GPI (mmol/l)			
Início do estudo	9,4	9,3	9,5
Varição desde o início do estudo ¹	-1,2	-1,7	-0,9

	Semaglutido 7 mg	Semaglutido 14 mg	Sitagliptina 100 mg
Diferença em relação a sitagliptina ¹ [IC 95%]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Peso corporal (kg)			
Início do estudo	91,3	91,2	90,9
Variação desde o início do estudo ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Diferença em relação a sitagliptina ¹ [IC 95%]	-1,6 [-2,0; -1,1] [*]	-2,5 [-3,0; -2,0] [*]	-
Semana 78			
HbA_{1c} (%)			
Variação desde o início do estudo ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Diferença em relação a sitagliptina ¹ [IC 95%]	-0,1 [-0,3; -0,0] [§]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7,0%	39 [§]	45 [§]	29
Peso corporal (kg)			
Variação desde o início do estudo ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Diferença em relação a sitagliptina ¹ [IC 95%]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Independentemente da descontinuação do tratamento ou iniciação de tratamento de urgência alternativo (modelo de mistura-padrão com imputação múltipla). * p<0,001 (bilateral, não ajustado) para superioridade, controlado em função da multiplicidade. § p<0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA_{1c} <7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades).

PIONEER 4 – Semaglutido vs. liraglutido ou vs. placebo, em associação com metformina ou metformina e um inibidor do SGLT2

Num ensaio com dupla ocultação e dupla simulação que decorreu ao longo de 52 semanas, 711 doentes com diabetes tipo 2 foram aleatorizados para semaglutido 14 mg, liraglutido s.c. 1,8 mg ou placebo uma vez por dia, em associação com metformina ou metformina e um inibidor do SGLT2.

Quadro 5 Resultados de um ensaio com duração de 52 semanas que comparou o semaglutido com o liraglutido e placebo (PIONEER 4)

	Semaglutido 14 mg	Liraglutido 1,8 mg	Placebo
Conjunto completo de análise (N)	285	284	142
Semana 26			
HbA_{1c} (%)			
Início do estudo	8,0	8,0	7,9
Variação desde o início do estudo ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Diferença em relação a liraglutido ¹ [IC 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-1,1 [-1,2; -0,9] [*]	-	-
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7,0%	68 ^{§,a}	62	14
GPJ (mmol/l)			
Início do estudo	9,3	9,3	9,2
Variação desde o início do estudo ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Diferença em relação a liraglutido ¹ [IC 95%]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Peso corporal (kg)			
Início do estudo	92,9	95,5	93,2
Variação desde o início do estudo ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Diferença em relação a liraglutido ¹ [IC 95%]	-1,2 [-1,9; -0,6] [*]	-	-

	Semaglutido 14 mg	Liraglutido 1,8 mg	Placebo
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Semana 52			
HbA_{1c} (%)			
Varição desde o início do estudo ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Diferença em relação a liraglutido ¹ [IC 95%]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7,0%	61 ^{§,a}	55	15
Peso corporal (kg)			
Varição desde o início do estudo ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Diferença em relação a liraglutido ¹ [IC 95%]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Independentemente da descontinuação do tratamento ou do início de tratamento de urgência alternativo (modelo de mistura-padrão com imputação múltipla). * p<0,001 (bilateral, não ajustado) para superioridade, controlado em função da multiplicidade. § p<0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA_{1c} <7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades.

PIONEER 5 – Semaglutido vs. placebo, em associação apenas com insulina basal, em associação com metformina e insulina basal ou em associação com metformina e/ou sulfonilureia, em doentes com compromisso renal moderado

Num ensaio com dupla ocultação que decorreu ao longo de 26 semanas, 324 doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal moderado (TFGe de 30-59 ml/min/1,73 m²) foram aleatorizados para semaglutido 14 mg ou placebo uma vez por dia. O medicamento experimental foi associado ao regime estável de tratamento da diabetes com o qual o doente estava a ser tratado antes do ensaio.

Quadro 6 Resultados de um ensaio com duração de 26 semanas que comparou o semaglutido com o placebo em doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal moderado (PIONEER 5)

	Semaglutido 14 mg	Placebo
Conjunto completo de análise (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Início do estudo	8,0	7,9
Varição desde o início do estudo ¹	-1,0	-0,2
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7,0%	58 [§]	23
GPJ (mmol/l)		
Início do estudo	9,1	9,1
Varição desde o início do estudo ¹	-1,5	-0,4
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Peso corporal (kg)		
Início do estudo	91,3	90,4
Varição desde o início do estudo ¹	-3,4	-0,9
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

¹ Independentemente da descontinuação do tratamento ou do início de tratamento de urgência alternativo (modelo de mistura-padrão com imputação múltipla). * p<0,001 (bilateral, não ajustado) para superioridade, controlado em função da multiplicidade. § p<0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA_{1c} <7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades.

PIONEER 7 – Semaglutido vs. sitagliptina, em associação com metformina, inibidor(es) do SGLT2, sulfonilureia ou tiazolidinediona(s). Ensaio de ajuste de dose flexível

Num ensaio aberto que decorreu ao longo de 52 semanas, 504 doentes com diabetes tipo 2 foram aleatorizados para semaglutido (com ajuste de dose flexível para 3 mg, 7 mg e 14 mg uma vez por dia) ou sitagliptina 100 mg uma vez por dia, todos em associação com 1-2 medicamentos para diminuição da glicose por via oral (metformina, inibidor(es) da SGLT2, sulfonilureia ou tiazolidinediona(s)). A dose de semaglutido foi ajustada de 8 em 8 semanas com base na resposta glicémica e na tolerabilidade do doente. A dose de 100 mg de sitagliptina foi fixa. A eficácia e segurança de semaglutido foram avaliadas na semana 52.

Na semana 52, a proporção de doentes em tratamento com semaglutido 3 mg, 7 mg e 14 mg foi aproximadamente 10%, 30% e 60%, respetivamente.

Quadro 7 Resultados de um ensaio com ajuste de dose flexível com duração de 52 semanas que comparou o semaglutido com a sitagliptina (PIONEER 7)

	Semaglutido Dose flexível	Sitagliptina 100 mg
Conjunto completo de análise (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Início do estudo	8,3	8,3
Doentes (%) que alcançaram HbA _{1c} <7,0% ¹	58*	25
Peso corporal (kg)		
Início do estudo	88,9	88,4
Varição desde o início do estudo ¹	-2,6	-0,7
Diferença em relação a sitagliptina ¹ [IC 95%]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Independentemente da descontinuação do tratamento (16,6% dos doentes com dose flexível de semaglutido e 9,2% com sitagliptina, em que 8,7% e 4,0%, respetivamente, descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos) ou do início de tratamento urgente alternativo (modelo de mistura-padrão com imputação múltipla). * p<0,001 (bilateral, não ajustado) para superioridade, controlado em função da multiplicidade (para 'Doentes que alcançaram HbA_{1c} <7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades).

PIONEER 8 – Semaglutido vs. placebo, em associação com insulina e em associação ou não com metformina

Num ensaio com dupla ocultação que decorreu ao longo de 52 semanas, 731 doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlada tratados com insulina (basal, basal/bólus ou em pré-mistura), com ou sem metformina, foram aleatorizados para semaglutido 3 mg, semaglutido 7 mg, semaglutido 14 mg ou placebo uma vez por dia.

Quadro 8 Resultados de um ensaio com duração de 52 semanas que comparou o semaglutido com placebo em associação com insulina (PIONEER 8)

	Semaglutido 7 mg	Semaglutido 14 mg	Placebo
Conjunto completo de análise (N)	182	181	184
Semana 26 (dose de insulina limitada ao nível do valor inicial)			
HbA_{1c} (%)			
Início do estudo	8,2	8,2	8,2
Varição desde o início do estudo ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7,0%	43 [§]	58 [§]	7
GPJ (mmol/l)			
Início do estudo	8,5	8,3	8,3
Varição desde o início do estudo ¹	-1,1	-1,3	0,3

	Semaglutido 7 mg	Semaglutido 14 mg	Placebo
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Peso corporal (kg)			
Início do estudo	87,1	84,6	86,0
Varição desde o início do estudo ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Semana 52 (dose de insulina sem limite estabelecido)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Varição desde o início do estudo ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7,0%	40 [§]	54 [§]	9
Peso corporal (kg)			
Varição desde o início do estudo ¹	-2,0	-3,7	0,5
Diferença em relação a placebo ¹ [IC 95%]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Independentemente da descontinuação do tratamento ou do início de tratamento urgente alternativo (modelo de mistura-padrão com imputação múltipla). * p<0,001 (bilateral, não ajustado) para superioridade, controlado em função da multiplicidade. § p<0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA_{1c} <7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades.

Avaliação cardiovascular

Num ensaio com dupla ocultação (PIONEER 6), 3.183 doentes com diabetes tipo 2 com elevado risco cardiovascular foram aleatorizados para Rybelsus 14 mg uma vez por dia ou placebo em associação ao tratamento padrão. O tempo médio de observação foi de 16 meses.

O *endpoint* primário foi o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de um acontecimento cardiovascular *major* (MACE): morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal.

Os doentes elegíveis para o ensaio tinham as seguintes características: 50 ou mais anos de idade e doença cardiovascular e/ou insuficiência renal crónica estabelecidas ou 60 ou mais anos de idade apenas com fatores de risco cardiovascular. No total, 1.797 doentes (56,5%) apresentavam doença cardiovascular estabelecida sem doença renal crónica, 354 (11,1%) apresentavam apenas insuficiência renal crónica e 544 (17,1%) apresentavam tanto doença cardiovascular como doença renal. 488 doentes (15,3%) apresentavam apenas fatores de risco cardiovascular. A idade média no início do estudo era de 66 anos e 68% dos doentes eram do sexo masculino. O tempo médio desde o diagnóstico de diabetes era de 14,9 anos e o IMC médio era 32,3 kg/m². A história clínica incluía acidente vascular cerebral (11,7%) e enfarte do miocárdio (36,1%).

O número total de primeiras ocorrências de MACE foi de 137: 61 (3,8%) com semaglutido e 76 (4,8%) com placebo. A análise do tempo até à primeira ocorrência de MACE resultou numa razão de risco de 0,79 [0,57; 1,11]_{IC 95%}.

Peso corporal

No final do tratamento com semaglutido, 27-45% dos doentes alcançaram uma perda de peso $\geq 5\%$ e 6-16% alcançaram uma perda de peso $\geq 10\%$, comparativamente a 12-39% e 2-8%, com os comparadores ativos, respetivamente.

Pressão arterial

O tratamento com semaglutido reduziu a pressão arterial sistólica em 2-7 mmHg.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rybelsus em um ou mais subgrupos da população pediátrica na diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O semaglutido administrado por via oral tem uma biodisponibilidade absoluta baixa e uma absorção variável. A administração diária de acordo com a posologia recomendada, em combinação com uma semivida longa, diminui a flutuação da exposição diária.

A farmacocinética de semaglutido foi extensamente caracterizada em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2. Após a administração por via oral, a concentração máxima de semaglutido no plasma ocorreu 1 hora após a administração da dose. A exposição no estado estacionário foi alcançada após 4-5 semanas da administração uma vez por dia. Nos doentes com diabetes tipo 2, as concentrações médias no estado estacionário foram de aproximadamente 6,7 nmol/l e 14,6 nmol/l com semaglutido 7 mg e 14 mg, respetivamente, sendo que 90% dos indivíduos tratados com semaglutido 7 mg tiveram uma concentração média entre 1,7 e 22,7 nmol/l e 90% dos indivíduos tratados com semaglutido 14 mg tiveram uma concentração média entre 3,7 e 41,3 nmol/l. A exposição sistémica de semaglutido aumentou de forma proporcional à dose.

Com base nos dados *in vitro*, o salcaprozato de sódio facilita a absorção de semaglutido. A absorção de semaglutido ocorre predominantemente no estômago.

A biodisponibilidade estimada de semaglutido é de aproximadamente 1% após a administração oral. A variabilidade interindividual da absorção foi elevada (o coeficiente de variação foi de aproximadamente 100%). A estimativa da variabilidade interindividual da biodisponibilidade não foi fiável.

A absorção de semaglutido diminui se for tomado com alimentos ou grandes volumes de água. Um período de jejum mais longo após a administração da dose resulta numa absorção mais elevada.

Distribuição

O volume absoluto estimado da distribuição é de aproximadamente 8 l em indivíduos com diabetes tipo 2. O semaglutido liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (>99%).

Biotransformação

O semaglutido é metabolizado através da clivagem proteolítica da cadeia peptídica e da subsequente beta oxidação da cadeia lateral de ácidos gordos. Prevê-se que a enzima endopeptidase neutra (NEP) esteja envolvida no metabolismo do semaglutido.

Eliminação

As principais vias de eliminação de compostos relacionados com o semaglutido são a urina e as fezes. Aproximadamente 3% da dose absorvida é eliminada na forma de semaglutido intacto através da urina.

Com uma semivida de eliminação de aproximadamente 1 semana, o semaglutido estará presente na circulação durante cerca de 5 semanas após a última dose. A depuração de semaglutido em doentes com diabetes tipo 2 é de aproximadamente 0,04 l/h.

Mudança entre semaglutido administrado por via oral e por via subcutânea (s.c.)

O efeito da mudança entre semaglutido oral e semaglutido s.c. não pode ser facilmente previsto devido à variabilidade farmacocinética elevada de semaglutido oral. A exposição após a administração de semaglutido 14 mg uma vez por semana é comparável com a administração de 0,5 mg de semaglutido s.c. uma vez por semana. Não foi estabelecida uma dose oral equivalente a 1,0 mg de semaglutido s.c..

Populações especiais

Idosos

Com base nos dados dos ensaios clínicos, que estudaram doentes com idades até 92 anos, a idade não teve qualquer efeito na farmacocinética do semaglutido.

Género

O género não teve efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do semaglutido.

Raça e etnia

A raça (Branca, Negra ou Afro-Americana, Asiática) e a etnia (Hispânica ou Latina, não Hispânica ou não Latina) não tiveram qualquer efeito na farmacocinética do semaglutido.

Peso corporal

O peso corporal teve efeito na exposição do semaglutido. Um peso corporal mais elevado foi associado a menor exposição. De acordo com a avaliação nos ensaios clínicos, o semaglutido proporcionou uma exposição sistémica adequada no intervalo de peso corporal entre 40–188 kg.

Compromisso renal

O compromisso renal não teve impacto na farmacocinética do semaglutido de forma clinicamente relevante. A farmacocinética do semaglutido foi avaliada em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave e em doentes com doença renal terminal em diálise comparativamente a indivíduos com função renal normal, num estudo com a administração de uma dose de semaglutido uma vez por dia durante 10 dias consecutivos. Isto também foi demonstrado para indivíduos com diabetes tipo 2 e compromisso renal, com base nos dados dos estudos de fase 3a.

Compromisso hepático

O compromisso hepático não teve impacto na farmacocinética do semaglutido de forma clinicamente relevante. A farmacocinética do semaglutido foi avaliada em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave comparativamente a indivíduos com função hepática normal, num estudo com a administração de uma dose de semaglutido uma vez por dia durante 10 dias consecutivos.

Doenças do trato gastrointestinal superior

As doenças do trato gastrointestinal superior (gastrite crónica e/ou doença de refluxo gastroesofágico) não tiveram impacto na farmacocinética do semaglutido de forma clinicamente relevante. A farmacocinética foi avaliada em doentes com diabetes tipo 2, com ou sem doença do trato gastrointestinal superior, tratados durante 10 dias consecutivos com uma dose de semaglutido uma vez por dia. Isto também foi demonstrado para indivíduos com diabetes tipo 2 e doença do trato gastrointestinal superior, com base nos dados dos estudos de fase 3a.

População pediátrica

O semaglutido não foi estudado em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Em estudos de desenvolvimento do feto/embrião em ratos, o semaglutido causou embriotoxicidade inferior à de exposições clinicamente relevantes. O semaglutido causou reduções acentuadas no peso corporal materno e reduções na sobrevivência e crescimento embrionário. Nos fetos, foram observadas importantes malformações esqueléticas e viscerais, incluindo efeitos nos ossos longos, costelas, vértebras, cauda, vasos sanguíneos e ventrículos cerebrais. As avaliações mecanicistas indicaram que a embriotoxicidade envolveu um compromisso, mediado pelo recetor de GLP-1, do fornecimento de nutrientes ao embrião através do saco vitelino do rato. Devido às diferenças de espécie no que toca à anatomia e função do saco vitelino e devido à falta de expressão do recetor de GLP-1 no saco vitelino dos primatas não humanos, considera-se improvável que este mecanismo seja relevante para o ser humano. Contudo, um efeito direto do semaglutido sobre o feto não pode ser excluído.

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Salcaprozato de sódio
Povidona K90
Celulose microcristalina
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 mg: 24 meses
7 mg: 30 meses
14 mg: 30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem blister de origem para proteger da luz e da humidade. Este medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters Alu/Alu.

Embalagens de comprimidos de 3 mg: 10, 30, 60, 90 e 100 comprimidos.

Embalagens de comprimidos de 7 mg: 10, 30, 60, 90 e 100 comprimidos.

Embalagens de comprimidos de 14 mg: 10, 30, 60, 90 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1430/001
EU/1/20/1430/002
EU/1/20/1430/003
EU/1/20/1430/004
EU/1/20/1430/005
EU/1/20/1430/006
EU/1/20/1430/007
EU/1/20/1430/008
EU/1/20/1430/009
EU/1/20/1430/010
EU/1/20/1430/011
EU/1/20/1430/012
EU/1/20/1430/013
EU/1/20/1430/014
EU/1/20/1430/015

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de abril de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

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

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Dinamarca

Hovione FarmaCiencia S.A.
Quinta São Pedro, Sete Casas
PT-2674-506 Loures
Portugal

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.
3612 Powhatan Road
Clayton
North Carolina 27527-9217
Estados Unidos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2800 Bagsværd
Dinamarca

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

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

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

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

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

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rybelsus 3 mg comprimidos
semaglutido

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido contém 3 mg de semaglutido

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio.
Ver o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos
30 comprimidos
60 comprimidos
90 comprimidos
100 comprimidos

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral
Como tomar Rybelsus
Tomar com o estômago vazio a qualquer hora do dia
Tomar o comprimido inteiro com um gole de água (até 120 ml). Não partir, esmagar ou mastigar
Aguardar, pelo menos, 30 minutos antes de comer, beber ou tomar qualquer outro medicamento

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem blister de origem para proteger da luz e da humidade

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

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1430/001 10 comprimidos
EU/1/20/1430/002 30 comprimidos
EU/1/20/1430/003 60 comprimidos
EU/1/20/1430/004 90 comprimidos
EU/1/20/1430/011 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Rybelsus 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rybelsus 3 mg comprimidos
semaglutido

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rybelsus 7 mg comprimidos
semaglutido

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido contém 7 mg de semaglutido

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio.
Ver o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos
30 comprimidos
60 comprimidos
90 comprimidos
100 comprimidos

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral
Como tomar Rybelsus
Tomar com o estômago vazio a qualquer hora do dia
Tomar o comprimido inteiro com um gole de água (até 120 ml). Não partir, esmagar ou mastigar
Aguardar, pelo menos, 30 minutos antes de comer, beber ou tomar qualquer outro medicamento

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem blister de origem para proteger da luz e da humidade

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

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1430/014 10 comprimidos
EU/1/20/1430/005 30 comprimidos
EU/1/20/1430/006 60 comprimidos
EU/1/20/1430/007 90 comprimidos
EU/1/20/1430/012 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Rybelsus 7 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rybelsus 7 mg comprimidos
semaglutido

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rybelsus 14 mg comprimidos
semaglutido

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido contém 14 mg de semaglutido

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio.
Ver o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos
30 comprimidos
60 comprimidos
90 comprimidos
100 comprimidos

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral
Como tomar Rybelsus
Tomar com o estômago vazio a qualquer hora do dia
Tomar o comprimido inteiro com um gole de água (até 120 ml). Não partir, esmagar ou mastigar
Aguardar, pelo menos, 30 minutos antes de comer, beber ou tomar qualquer outro medicamento

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem blister de origem para proteger da humidade e da luz

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

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

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1430/015 10 comprimidos
EU/1/20/1430/008 30 comprimidos
EU/1/20/1430/009 60 comprimidos
EU/1/20/1430/010 90 comprimidos
EU/1/20/1430/013 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rybelsus 14 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rybelsus 14 mg comprimidos
semaglutido

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Rybelsus 3 mg comprimidos
Rybelsus 7 mg comprimidos
Rybelsus 14 mg comprimidos
semaglutido

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Rybelsus e para que é utilizado

Rybelsus contém a substância ativa semaglutido. É um medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue.

Rybelsus é utilizado para tratar adultos (com 18 anos ou mais de idade) com diabetes tipo 2, quando a dieta e exercício não são suficientes:

- sem outros medicamentos para a diabetes – quando não puder tomar metformina (outro medicamento para a diabetes) ou
- com outros medicamentos para a diabetes – quando os outros medicamentos não são suficientes para controlar o seu nível de açúcar no sangue. Estes outros medicamentos podem ser medicamentos que toma por via oral ou através de uma injeção, como a insulina.

É importante que continue o seu plano alimentar e de exercício físico como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O que é a diabetes tipo 2?

A diabetes tipo 2 é uma doença em que o seu corpo não produz insulina suficiente, e a insulina que o seu corpo produz não diminui o seu nível de açúcar no sangue como devia. Em algumas situações, o seu corpo pode produzir demasiado açúcar. Se o seu nível de açúcar no sangue aumenta e se mantém acima do normal por longos períodos de tempo, esta situação poderá levar a efeitos prejudiciais, tais como problemas do coração, doença nos rins, problemas nos olhos e má circulação nos seus membros. Estes são os motivos devido aos quais é importante manter os seus níveis de açúcar no sangue dentro do intervalo de valores normais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rybelsus

Não tome Rybelsus

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Rybelsus.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, registe o nome e o número de lote (incluídos na embalagem exterior e nos blisters) do medicamento que está a tomar e dê essa informação quando notificar algum efeito indesejável.

Informação geral:

Este medicamento não é uma insulina e não deve utilizá-lo se:

- tem diabetes tipo 1 (o seu corpo não produz qualquer insulina)
- desenvolver cetoacidose diabética. Este é um problema relacionado com a diabetes que pode identificar se tiver um nível alto de açúcar no sangue, dificuldade em respirar, desorientação, sede excessiva, cheiro doce do hálito ou sabor doce ou metálico na boca.

Problemas de estômago e intestinos e desidratação

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

Dor de estômago intensa e constante que pode dever-se a uma inflamação do pâncreas

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

Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia)

Tomar insulina ou um medicamento com uma sulfonilureia juntamente com Rybelsus poderá aumentar o risco de ter um nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia). Veja a secção 4 para os sinais de aviso de níveis baixos de açúcar no sangue.

O seu médico poderá pedir-lhe para medir os seus níveis de açúcar no sangue. Esta medição ajudará o seu médico a decidir se a dose de sulfonilureia ou de insulina precisa de ser alterada para reduzir o risco de nível baixo de açúcar no sangue.

Doença do olho provocada pela diabetes (retinopatia)

A rápida melhoria do controlo do açúcar no sangue pode levar a um agravamento temporário da doença do olho provocada pela diabetes. Se tiver doença do olho provocada pela diabetes e tiver problemas nos olhos enquanto estiver a tomar este medicamento, fale com o seu médico.

Resposta ao tratamento

Se a resposta ao tratamento com semaglutido for inferior ao esperado, isto pode dever-se a absorção baixa, causada pela variabilidade na absorção, e a biodisponibilidade absoluta baixa. Deve seguir as informações na secção 3 sobre como atingir o efeito esperado de semaglutido.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que a segurança e eficácia neste grupo de idades não foram estabelecidas.

Outros medicamentos e Rybelsus

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

Em especial, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar medicamentos contendo qualquer uma das seguintes substâncias:

- levotiroxina, que é utilizada para tratar doenças da tiroide. Isto porque o seu médico poderá precisar de verificar os níveis da função da sua tiroide se estiver a tomar Rybelsus com levotiroxina.
- varfarina ou outros medicamentos semelhantes tomados por via oral para reduzir a coagulação do sangue (anticoagulantes orais). Poderá ser necessário fazer análises frequentes ao sangue para verificar o quão rapidamente o seu sangue coagula.
- se está a utilizar insulina, o seu médico irá dizer-lhe como deve reduzir a dose de insulina e irá recomendar-lhe que teste o seu nível de açúcar no sangue mais frequentemente, de modo a evitar o desenvolvimento de hiperglicemia (nível alto de açúcar no sangue) e de cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes que ocorre quando o seu corpo não é capaz de reduzir os níveis de açúcar por não ter insulina suficiente).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, dado desconhecer-se se pode prejudicar o feto. Por conseguinte, recomenda-se a utilização de contraceptivos enquanto tomar este medicamento. Se pretender ficar grávida, fale com o seu médico sobre como alterar o seu tratamento, uma vez que deverá deixar de tomar este medicamento, pelo menos, com dois meses de antecedência. Se ficar grávida enquanto estiver a tomar este medicamento, fale imediatamente com o seu médico, uma vez que o tratamento terá de ser alterado.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Rybelsus afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Alguns doentes podem sentir tonturas durante o tratamento com Rybelsus. Se sentir tonturas, tenha um cuidado redobrado ao conduzir ou utilizar máquinas. Para mais informações, fale com o seu médico.

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

Rybelsus contém sódio

Este medicamento contém 23 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha) em cada comprimido. Isto é equivalente a 1% da ingestão alimentar diária máxima de sódio recomendada para um adulto.

3. Como tomar Rybelsus

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

Quantidade a tomar

- A dose inicial é de um comprimido de 3 mg uma vez por dia, durante um mês.
- Após um mês, o seu médico irá aumentar a dose para 7 mg uma vez por dia.

- O seu médico poderá aumentar a dose para 14 mg uma vez por dia, se o nível de açúcar no sangue não estiver suficientemente controlado com uma dose de 7 mg uma vez por dia. O seu médico irá receitar-lhe a dosagem mais adequada para si. Não altere a dose a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Não é recomendado tomar dois comprimidos de 7 mg para obter o efeito de um comprimido de 14 mg, uma vez que esta situação não foi estudada.

Tomar este medicamento

- Tome o seu comprimido de Rybelsus com o estômago vazio a qualquer hora do dia.
- Engula o comprimido de Rybelsus inteiro com um gole de água (até 120 ml). Não parta, esmague ou mastigue o comprimido, uma vez que não se sabe se afeta a absorção de semaglutido.
- Depois de tomar o seu comprimido de Rybelsus aguarde, pelo menos, 30 minutos antes de tomar a primeira refeição ou bebida do dia ou antes de tomar outros medicamentos por via oral. Aguardar menos de 30 minutos diminui a absorção de semaglutido.

Se tomar mais Rybelsus do que deveria

Se tomar mais Rybelsus do que devia, fale com o seu médico imediatamente. Pode sentir efeitos indesejáveis, como sentir-se maldisposto (náuseas).

Caso se tenha esquecido de tomar Rybelsus

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, não tome a dose que se esqueceu de tomar e tome a sua dose normal no dia seguinte.

Se parar de tomar Rybelsus

Não pare de tomar este medicamento sem falar com o seu médico. Se parar de tomar este medicamento, os seus níveis de açúcar no sangue podem aumentar.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- complicações da doença do olho provocada pela diabetes (retinopatia). Deve falar com o seu médico se tiver problemas nos olhos, tais como alterações na visão, durante o tratamento com este medicamento.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- reações alérgicas graves (reações anafiláticas). Deve procurar ajuda médica imediatamente e informar o seu médico assim que possível se sentir sintomas, tais como problemas em respirar, inchaço da cara e da garganta, pieira, batimento rápido do coração, pele pálida e fria, sensação de tonturas ou fraqueza.
- pâncreas inflamado (pancreatite aguda) que pode causar uma dor intensa no estômago e nas costas que não desaparece. Deve consultar o seu médico, imediatamente, se tiver estes sintomas.

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

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

Outros efeitos indesejáveis

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

- sensação de má disposição (náuseas) – este sintoma normalmente desaparece com o tempo
- diarreia – este sintoma normalmente desaparece com o tempo
- baixo nível de açúcar no sangue (hipoglicemia) quando este medicamento é utilizado com medicamentos que contêm uma sulfonilureia ou insulina. O seu médico pode reduzir as doses destes medicamentos antes de começar a utilizar este medicamento.

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- baixo nível de açúcar no sangue (hipoglicemia), quando este medicamento é utilizado com medicamentos antidiabéticos orais que não os que contêm uma sulfonilureia ou insulina
- sentir-se doente (vómitos)
- mal-estar no estômago ou indigestão
- estômago inflamado ('gastrite') – os sinais incluem dor de estômago, sensação de má disposição (náuseas) ou sentir-se doente (vómitos)
- refluxo ou azia – também chamado de 'doença de refluxo gastroesofágico'
- dor de estômago
- inchaço do estômago
- prisão de ventre
- fadiga
- perda de apetite
- gases (flatulência)
- aumento das enzimas pancreáticas (como a lipase e a amilase) verificado nos resultados de análises
- sensação de tonturas.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- perda de peso
- pedras na vesícula
- arrotos
- pulsação rápida
- reações alérgicas, tais como erupção na pele, comichão ou urticária
- atraso no esvaziamento do estômago
- alteração do sabor da comida ou das bebidas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Rybelsus

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após 'VAL'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. Este medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rybelsus

- A substância ativa é o semaglutido. Cada comprimido contém 3, 7 ou 14 mg de semaglutido.
- Os outros componentes são salcaprozato de sódio, povidona K90, celulose microcristalina, estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Rybelsus e conteúdo da embalagem

Os comprimidos Rybelsus 3 mg são brancos a amarelo-claros e têm forma oval (7,5 mm x 13,5 mm). Apresentam a gravação “3” numa das faces e “novo” na face oposta.

Os comprimidos Rybelsus 7 mg são brancos a amarelo-claros e têm forma oval (7,5 mm x 13,5 mm). Apresentam a gravação “7” numa das faces e “novo” na face oposta.

Os comprimidos Rybelsus 14 mg são brancos a amarelo-claros e têm forma oval (7,5 mm x 13,5 mm). Apresentam a gravação “14” numa das faces e “novo” na face oposta.

Os comprimidos de 3 mg, 7 mg e 14 mg estão disponíveis em embalagens com blister alu/alu que contêm 10, 30, 60, 90 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para semaglutido, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Com base nos dados disponíveis sobre uma interação entre semaglutido e outros derivados da cumarina, provenientes de notificações espontâneas, incluindo seis casos com uma relação temporal próxima, uma prova de suspensão positiva num caso e uma prova de suspensão positiva e reintrodução num caso, o PRAC considera que a relação causal entre semaglutido e a interação com outros derivados da cumarina constitui, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm semaglutido deve ser alterada em conformidade.

Com base nos dados disponíveis sobre a obstrução intestinal, provenientes da literatura e de notificações espontâneas, incluindo 17 casos com uma relação temporal próxima, uma prova de suspensão positiva em dez casos e uma prova de suspensão positiva e reintrodução num caso, o PRAC considera que a relação causal entre semaglutido e a obstrução intestinal constitui, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm semaglutido deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a semaglutido, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) semaglutido se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.