

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rybelsus 1,5 mg comprimidos  
Rybelsus 4 mg comprimidos  
Rybelsus 9 mg comprimidos  
Rybelsus 25 mg comprimidos  
Rybelsus 50 mg comprimidos

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Rybelsus 1,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 1,5 mg de semaglutido\*.

### Rybelsus 4 mg comprimidos

Cada comprimido contém 4 mg de semaglutido\*.

### Rybelsus 9 mg comprimidos

Cada comprimido contém 9 mg de semaglutido\*.

### Rybelsus 25 mg comprimidos

Cada comprimido contém 25 mg de semaglutido\*.

### Rybelsus 50 mg comprimidos

Cada comprimido contém 50 mg de semaglutido\*.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido

### Rybelsus 1,5 mg comprimidos

Comprimido branco a amarelo-claro, redondo (6,5 mm de diâmetro), com a gravação '1,5' em relevo numa das faces e 'novo' na face oposta.

### Rybelsus 4 mg comprimidos

Comprimido branco a amarelo-claro, redondo (6,5 mm de diâmetro), com a gravação '4' em relevo numa das faces e 'novo' na face oposta.

### Rybelsus 9 mg comprimidos

Comprimido branco a amarelo-claro, redondo (6,5 mm de diâmetro), com a gravação '9' em relevo numa das faces e 'novo' na face oposta.

### Rybelsus 25 mg comprimidos

Comprimido branco a amarelo-claro, de forma oval (6,8 mm x 12 mm), com a gravação '25' em relevo numa das faces e 'novo' na face oposta.

### Rybelsus 50 mg comprimidos

Comprimido branco a amarelo-claro, de forma oval (6,8 mm x 12 mm), com a gravação '50' 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
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes.

Para informações sobre os 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 1,5 mg uma vez por dia, durante um mês. Após um mês, a dose deve ser aumentada para uma dose de manutenção de 4 mg uma vez por dia. Caso seja necessário, a dose pode ser aumentada para a dose seguinte mais elevada, após um período mínimo de um mês com a dose atual. As doses únicas diárias de manutenção recomendadas são de 4 mg, 9 mg, 25 mg e 50 mg.

A dose única diária máxima recomendada de semaglutido é de 50 mg. O tratamento com Rybelsus deve consistir sempre na utilização de um comprimido por dia. Não deve ser tomado mais do que um comprimido por dia para obter o efeito de uma dose superior.

#### *Alteração de semaglutido subcutâneo para semaglutido oral*

O efeito da alteração entre semaglutido oral e semaglutido subcutâneo não pode ser facilmente previsto, uma vez que o semaglutido oral apresenta uma maior variabilidade farmacocinética na absorção em comparação com o semaglutido subcutâneo.

Os doentes tratados com semaglutido subcutâneo 0,5 mg uma vez por semana podem fazer a transição para semaglutido oral 4 mg ou 9 mg uma vez por dia.

Os doentes tratados com semaglutido subcutâneo 1 mg uma vez por semana podem fazer a transição para semaglutido oral 9 mg ou 25 mg uma vez por dia.

Os doentes tratados com semaglutido subcutâneo 2 mg uma vez por semana podem fazer a transição para semaglutido oral 25 mg ou 50 mg uma vez por dia.

Os doentes podem iniciar a terapêutica com semaglutido oral (Rybelsus) uma semana após a última dose de semaglutido subcutâneo.

Quando semaglutido é utilizado em associação com metformina e/ou um inibidor do co-transportador de sódio e glicose 2 (iSGLT2) ou tiazolidinediona, a dose atual de metformina e/ou iSGLT2 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 secções 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 a 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.

#### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste de dose com base na idade.

#### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. A experiência com a utilização de semaglutido em doentes com doença renal terminal é limitada. Deve haver precaução durante o tratamento destes doentes com semaglutido oral (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer 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 após um período de jejum recomendado de, pelo menos, 8 horas (ver secção 5.2).
- 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 comer, beber ou tomar 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 insulínodépendentes 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.

## Aspiração em associação com anestesia geral ou sedação profunda

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

## Efeitos gastrointestinais e desidratação

A utilização de agonistas 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, o semaglutido deverá ser descontinuado; se se confirmar o diagnóstico, o tratamento com semaglutido não deve ser reiniciado.

## 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 subcutâneo, 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 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.

Não existe experiência com a utilização de semaglutido oral 25 mg e 50 mg em doentes com diabetes tipo 2 com retinopatia diabética não controlada ou potencialmente instável.

## Neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica (NOIAN)

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

## Resposta ao tratamento

Para ser atingido o efeito terapêutico esperado de semaglutido, é recomendada a adesão ao 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 mínima (2-4% dos doentes não terão qualquer exposição), e que a biodisponibilidade absoluta de semaglutido é baixa.

## Teor de sódio

Comprimidos de 1,5 mg, 4 mg e 9 mg: Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

Comprimidos de 25 mg e 50 mg: 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 (Área Sob a Curva (AUC)) da tiroxina (ajustada para níveis endógenos) aumentou em 33% após a administração de uma dose única de levotiroxina. A exposição máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) 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  $C_{\text{máx}}$  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 relação normalizada internacional (INR), não foram afetados de forma clinicamente relevante. No entanto, foram notificados casos de diminuição da INR durante a utilização concomitante de acenocumarol e semaglutido. Após o início do tratamento com semaglutido em doentes a tomar varfarina ou outros derivados da cumarina, é recomendada a monitorização frequente da INR.

#### *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  $C_{\text{máx}}$  da digoxina, dos contraceptivos orais (contendo etinilestradiol e levonorgestrel), da metformina ou da furosemida, quando administrados concomitantemente com semaglutido.

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

## Efeitos de outros medicamentos no semaglutido

### *Omeprazol*

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes na AUC ou  $C_{\text{máx}}$  de semaglutido quando tomado concomitantemente com omeprazol.

Num ensaio que analisou a farmacocinética de semaglutido coadministrado com cinco outros comprimidos, a AUC de semaglutido diminuiu em 34% e a  $C_{\text{máx}}$  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

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar 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, o semaglutido deverá ser descontinuado. O tratamento com semaglutido deverá ser descontinuado, pelo menos, 2 meses antes de uma gravidez planeada devido à sua longa semivida (ver secção 5.2).

### Amamentação

Não foram encontradas concentrações mensuráveis de semaglutido no leite materno de mulheres lactantes. O salcaprozato de sódio estava presente no leite materno e alguns dos seus metabolitos foram excretados no leite materno em baixas concentrações. 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 hipoglicemia enquanto conduzem e utilizam máquinas (ver secção 4.4).

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Em 10 ensaios de fase 3a, 5707 doentes foram expostos a semaglutido em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para a diminuição da glicose. O tratamento teve uma duração entre as 26 semanas e as 78 semanas. As reações adversas notificadas mais frequentemente nos ensaios clínicos foram as doenças gastrointestinais, incluindo náuseas (muito frequente), diarreia (muito frequente) e vômitos (frequente).

### 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 e disestesia, ver notas 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: ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes: ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras: ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ ) e muito raras: ( $< 1/10\,000$ ); desconhecida (não pode ser calculada 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**

<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muito raras</b>	<b>Desconhecida</b>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Hipersensibilidade <sup>c</sup>	Reação anafilática		
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Hipoglicemia quando utilizado com insulina ou sulfonilureia <sup>a</sup>	Hipoglicemia quando utilizado com outros medicamentos orais <sup>a</sup> Diminuição do apetite				
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		Tonturas Disestesia <sup>c</sup> Cefaleia	Disgeusia			
<b>Afeções oculares</b>		Complicações associadas a retinopatia diabética <sup>b</sup>			Neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIAN)	



<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muito raras</b>	<b>Desconhecida</b>
<b>Cardiopatias</b>			Aumento da frequência cardíaca			
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Náuseas Diarreia	Vômitos Dor abdominal Distensão abdominal Obstipação Dispepsia Gastrite Doença do refluxo gastroesofágico Flatulência	Eructação Esvaziamento gástrico retardado	Pancreatite aguda		Obstrução intestinal <sup>d,f</sup>
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Colelitíase			
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga				
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Lipase aumentada Amilase aumentada	Peso diminuído			

<sup>a)</sup> Hipoglicemia definida como glicemia < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl.

<sup>b)</sup> 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 subcutâneo, mas não é possível excluir que o risco identificado de complicações associadas a retinopatia diabética também seja aplicável a Rybelsus.

<sup>c)</sup> Termo agrupado que também contempla acontecimentos adversos relacionados com hipersensibilidade, tais como erupção cutânea e urticária.

<sup>d)</sup> De notificações pós-comercialização.

<sup>e)</sup> A frequência é baseada nos resultados do ensaio PIONEER PLUS para 25 mg e 50 mg. Por favor consulte a secção abaixo referente à disestesia para mais informações.

<sup>f)</sup> Termo agrupado que abrange os termos PT “obstrução intestinal”, “íleo”, “obstrução do intestino delgado”.

### 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). Foram observados poucos episódios (0,1% dos indivíduos, 0,001 acontecimentos/doentes-ano) 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 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.

No ensaio PIONEER PLUS, quando tratados com semaglutido 25 mg e 50 mg, as náuseas ocorreram em 27% e 27%, a diarreia em 13% e 14% e os vômitos em 17% e 18% dos doentes, respetivamente. Estes acontecimentos levaram à descontinuação do tratamento em 6% e 8% dos doentes, respetivamente.

A gravidade da maioria dos acontecimentos foi ligeira a moderada e de curta duração. Os acontecimentos foram notificados mais frequentemente durante o aumento de dose nos 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 PIONEER 6 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). No ensaio SOUL de fase 3b de resultados cardiovasculares, a frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação foi de 0,4% para semaglutido e de 0,4% para o placebo.

### *Complicações associadas a retinopatia diabética*

Um ensaio clínico de 2 anos com semaglutido subcutâneo investigou 3297 doentes com diabetes tipo 2, com elevado risco cardiovascular, diabetes de longa duração e glicemia inadequadamente controlada. Neste ensaio, ocorreram acontecimentos adjudicados de complicações associadas a retinopatia diabética em mais doentes tratados com semaglutido subcutâneo (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 subcutâneo. Nos ensaios clínicos com Rybelsus de duração até 18 meses, que envolveram 6352 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%).

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

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

### *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.

### *Disestesia*

Foram notificados acontecimentos relacionados com um quadro clínico de sensação cutânea alterada, como parestesia, dor da pele, pele sensível, disestesia e sensação de queimadura na pele, em 2,1% e 5,2% dos doentes tratados com semaglutido oral 25 mg e 50 mg, respetivamente. Os acontecimentos

foram de gravidade ligeira a moderada e a maioria dos doentes recuperou durante a continuação do tratamento.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

### **4.9 Sobredosagem**

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 glucagom (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.

O mecanismo de ação do semaglutido na redução do risco cardiovascular é provavelmente multifatorial, em parte originado pela redução da HbA<sub>1c</sub> e pelos efeitos sobre os fatores de risco cardio-renal-metabólicos conhecidos, incluindo a redução da pressão arterial e do peso corporal, as

melhorias no perfil lipídico e na função renal e os efeitos anti-inflamatórios demonstrados pela redução da PCR-as. O mecanismo exato da redução do risco cardiovascular ainda não foi estabelecido.

### 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. Os ensaios de fase 3a foram realizados com comprimidos de 3 mg, 7 mg e 14 mg de semaglutido, os quais são bioequivalentes aos comprimidos de 1,5 mg, 4 mg e 9 mg de semaglutido, respetivamente. Em sete destes ensaios, o objetivo principal foi a avaliação da eficácia glicémica; num ensaio (PIONEER 6), o objetivo principal foi a avaliação dos resultados cardiovasculares.

Os ensaios incluíram 8842 doentes aleatorizados com diabetes tipo 2 (5169 tratados com semaglutido), incluindo 1165 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  $\geq 65$  anos de idade e 8%  $\geq 75$  anos de idade. A eficácia de semaglutido foi comparada com placebo ou controlos ativos (sitagliptina, empagliflozina e liraglutido).

A eficácia e segurança de semaglutido 25 mg e 50 mg uma vez por dia foi avaliada no ensaio de fase 3b (PIONEER PLUS), que incluiu 1606 doentes aleatorizados.

Um ensaio de fase 3b para avaliar os resultados cardiovasculares (SOUL), que incluiu 9650 doentes, foi realizado para demonstrar que o semaglutido oral reduz o risco de acontecimentos cardiovasculares adversos graves (MACE) em comparação com o placebo, em adição ao tratamento padrão, em doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular e/ou doença renal crónica estabelecida(s).

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

<sup>1</sup> 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. <sup>§</sup> p < 0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> < 7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades. <sup>2</sup> A bioequivalência foi confirmada entre as doses de 4 mg e 7 mg, bem como, entre as doses de 9 mg e 14 mg, ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas.

### 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 <sup>2</sup> (Bioequivalente a 9 mg)	Empagliflozina 25 mg
Conjunto completo de análise (N)	411	410
<b>Semana 26</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Início do estudo	8,1	8,1
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Diferença em relação a empagliflozina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	67 <sup>§</sup>	40
<b>GPJ (mmol/l)</b>		
Início do estudo	9,5	9,7
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,0	-2,0
Diferença em relação a empagliflozina <sup>1</sup> [IC 95%]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Início do estudo	91,9	91,3
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-3,8	-3,7

	<b>Semaglutido 14 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 9 mg)</b>	<b>Empagliflozina 25 mg</b>
Diferença em relação a empagliflozina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
<b>Semana 52</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Varição desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Diferença em relação a empagliflozina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,4 [-0,5; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	66 <sup>§</sup>	43
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Varição desde o início do estudo <sup>1</sup>	-3,8	-3,6
Diferença em relação a empagliflozina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

<sup>1</sup> 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. <sup>§</sup> p < 0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> < 7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades. <sup>2</sup> A bioequivalência foi confirmada entre as doses de 9 mg e 14 mg, ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas.

#### *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, 1864 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<sub>1c</sub> 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)**

	<b>Semaglutido 7 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 4 mg)</b>	<b>Semaglutido 14 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 9 mg)</b>	<b>Sitagliptina 100 mg</b>
Conjunto completo de análise (N)	465	465	467
<b>Semana 26</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Início do estudo	8,4	8,3	8,3
Varição desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,0	-1,3	-0,8
Diferença em relação a sitagliptina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,3 [-0,4; -0,1] <sup>*</sup>	-0,5 [-0,6; -0,4] <sup>*</sup>	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	44 <sup>§</sup>	56 <sup>§</sup>	32
<b>GPI (mmol/l)</b>			
Início do estudo	9,4	9,3	9,5
Varição desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,2	-1,7	-0,9
Diferença em relação a sitagliptina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,3 [-0,6; 0,0] <sup>§</sup>	-0,8 [-1,1; -0,5] <sup>§</sup>	-
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Início do estudo	91,3	91,2	90,9
Varição desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,2	-3,1	-0,6
Diferença em relação a sitagliptina <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,6 [-2,0; -1,1] <sup>*</sup>	-2,5 [-3,0; -2,0] <sup>*</sup>	-
<b>Semana 78</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Varição desde o início do estudo <sup>1</sup>	-0,8	-1,1	-0,7
Diferença em relação a sitagliptina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0] <sup>§</sup>	-0,4 [-0,6; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	39 <sup>§</sup>	45 <sup>§</sup>	29

	<b>Semaglutido 7 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 4 mg)</b>	<b>Semaglutido 14 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 9 mg)</b>	<b>Sitagliptina 100 mg</b>
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Varição desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,7	-3,2	-1,0
Diferença em relação a sitagliptina <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,7 [-2,3; -1,0] <sup>§</sup>	-2,1 [-2,8; -1,5] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> 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. <sup>§</sup> p < 0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> < 7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades). <sup>2</sup> A bioequivalência foi confirmada entre as doses de 4 mg e 7 mg, bem como, entre as doses de 9 mg e 14 mg, ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas.

*PIONEER 4 – Semaglutido vs. liraglutido e placebo, todos em associação com metformina ou metformina com 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 injeções subcutâneas de semaglutido 14 mg, liraglutido 1,8 mg ou placebo uma vez por dia, todos 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)**

	<b>Semaglutido 14 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 9 mg)</b>	<b>Liraglutido 1,8 mg</b>	<b>Placebo</b>
Conjunto completo de análise (N)	285	284	142
<b>Semana 26</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Início do estudo	8,0	8,0	7,9
Varição desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,2	-1,1	-0,2
Diferença em relação a liraglutido <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	68 <sup>§,a</sup>	62	14
<b>GPJ (mmol/l)</b>			
Início do estudo	9,3	9,3	9,2
Varição desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,0	-1,9	-0,4
Diferença em relação a liraglutido <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,6 [-2,0; -1,3] <sup>§</sup>	-	-
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Início do estudo	92,9	95,5	93,2
Varição desde o início do estudo <sup>1</sup>	-4,4	-3,1	-0,5
Diferença em relação a liraglutido <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
<b>Semana 52</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Varição desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,2	-0,9	-0,2
Diferença em relação a liraglutido <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,3 [-0,5; -0,1] <sup>§</sup>	-	-
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,0 [-1,2; -0,8] <sup>§</sup>	-	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	61 <sup>§,a</sup>	55	15

	<b>Semaglutido 14 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 9 mg)</b>	<b>Liraglutido 1,8 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Varição desde o início do estudo <sup>1</sup>	-4,3	-3,0	-1,0
Diferença em relação a liraglutido <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,3 [-2,1; -0,5] <sup>§</sup>	-	-
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-3,3 [-4,3; -2,4] <sup>§</sup>	-	-

<sup>1</sup> 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. <sup>§</sup> p < 0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> < 7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades. <sup>a</sup> vs placebo. <sup>2</sup> A bioequivalência foi confirmada entre as doses de 9 mg e 14 mg, ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas.

*PIONEER 5 – Semaglutido vs. placebo, ambos 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 m<sup>2</sup>) 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)**

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

<sup>1</sup> 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. <sup>§</sup> p < 0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> < 7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades. <sup>2</sup> A bioequivalência foi confirmada entre as doses de 9 mg e 14 mg, ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas.

*PIONEER 7 – Semaglutido vs. sitagliptina, ambos em associação com metformina, inibidores do SGLT2, sulfonilureia ou tiazolidinedionas. 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, inibidores do SGLT2, sulfonilureia ou tiazolidinedionas). A dose de semaglutido foi ajustada a cada 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)**

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

<sup>1</sup> 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<sub>1c</sub> < 7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades). <sup>2</sup> A bioequivalência foi confirmada entre as doses de 1,5 mg e 3 mg, entre as doses de 4 mg e 7 mg e entre as doses de 9 mg e 14 mg, ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas.

*PIONEER 8 – Semaglutido vs. placebo, ambos em associação com insulina, 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 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)**

	<b>Semaglutido 7 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 4 mg)</b>	<b>Semaglutido 14 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 9 mg)</b>	<b>Placebo</b>
Conjunto completo de análise (N)	182	181	184
<b>Semana 26 (dose de insulina limitada ao nível do valor inicial)</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Início do estudo	8,2	8,2	8,2
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-0,9	-1,3	-0,1
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	43 <sup>§</sup>	58 <sup>§</sup>	7
<b>GPJ (mmol/l)</b>			
Início do estudo	8,5	8,3	8,3
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,1	-1,3	0,3
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,2; -1,1] <sup>§</sup>	-
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Início do estudo	87,1	84,6	86,0
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,4	-3,7	-0,4
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
<b>Semana 52 (dose de insulina sem limite estabelecido)<sup>+</sup></b>			

	<b>Semaglutido 7 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 4 mg)</b>	<b>Semaglutido 14 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 9 mg)</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-0,8	-1,2	-0,2
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,6 [-0,8; -0,4] <sup>§</sup>	-0,9 [-1,1; -0,7] <sup>§</sup>	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	40 <sup>§</sup>	54 <sup>§</sup>	9
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,0	-3,7	0,5
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-2,5 [-3,6; -1,4] <sup>§</sup>	-4,3 [-5,3; -3,2] <sup>§</sup>	-

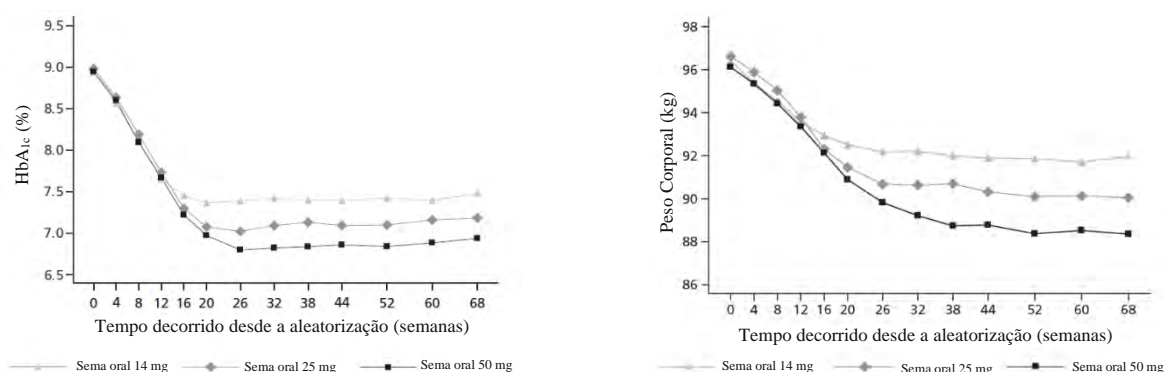
<sup>1</sup> Independentemente da descontinuação do tratamento ou do início de tratamento urgente alternativo (modelo de mistura padrão com imputação múltipla). \* p < 0,001 (bilateral, não ajustado) para superioridade, controlado em função da multiplicidade. <sup>§</sup> p < 0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> < 7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades. + A dose diária total de insulina foi estatisticamente significativamente inferior com semaglutido quando comparado com placebo, na semana 52. <sup>2</sup> A bioequivalência foi confirmada entre as doses de 4 mg e 7 mg, bem como, entre as doses de 9 mg e 14 mg, ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas.

### *PIONEER PLUS – Eficácia e segurança de semaglutido 25 mg e 50 mg em comparação com semaglutido 14 mg uma vez por dia em doentes com diabetes tipo 2*

Num ensaio clínico com dupla ocultação que decorreu ao longo de 68 semanas, 1606 doentes com diabetes tipo 2 em doses estáveis de 1-3 medicamentos antidiabéticos orais (metformina, sulfonilureias, inibidores do SGLT2 ou inibidores da DPP-4\*) foram aleatorizados para receber doses de manutenção de semaglutido 14 mg, semaglutido 25 mg ou semaglutido 50 mg uma vez por dia.

\*Os inibidores da DPP-4 deveriam ser descontinuados na aleatorização.

O tratamento com semaglutido 25 mg e 50 mg uma vez por dia foi superior na redução da HbA<sub>1c</sub> e do peso corporal em comparação com o semaglutido 14 mg (ver Quadro 9). Os dados da semana 68 corroboram um efeito sustentado do semaglutido oral 14 mg, 25 mg e 50 mg na HbA<sub>1c</sub> e no peso corporal (ver Figura 1).



**Figura 1 HbA<sub>1c</sub> média e peso corporal médio (kg) desde o início do estudo até à semana 68**

### **Quadro 9 Resultados de um ensaio com duração de 52 semanas que comparou semaglutido 25 mg e 50 mg com semaglutido 14 mg (PIONEER PLUS)**

	<b>Semaglutido 14 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 9 mg)</b>	<b>Semaglutido 25 mg</b>	<b>Semaglutido 50 mg</b>
Conjunto completo de análise (N)	536	535	535
<b>Semana 52</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Início do estudo	8,9	9,0	8,9
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-2,0

	<b>Semaglutido 14 mg<sup>2</sup> (Bioequivalente a 9 mg)</b>	<b>Semaglutido 25 mg</b>	<b>Semaglutido 50 mg</b>
Diferença em relação a Rybelsus 14 mg <sup>1</sup> [IC 95%]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68; -0,38]*
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	39,0 <sup>§</sup>	50,5 <sup>§</sup>	63,0 <sup>§</sup>
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b>	25,8 <sup>§</sup>	39,6 <sup>§</sup>	51,2 <sup>§</sup>
<b>GPJ (mmol/l)</b>			
Início do estudo	10,8	11,0	10,8
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,3	-2,8	-3,2
Diferença em relação a Rybelsus 14 mg <sup>1</sup> [IC 95%]		-0,46 [-0,79; -0,13] <sup>§</sup>	-0,82 [-1,15; -0,49] <sup>§</sup>
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Início do estudo	96,4	96,6	96,1
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-4,4	-6,7	-8,0
Diferença em relação a Rybelsus 14 mg <sup>1</sup> [IC 95%]		-2,32 [-3,11; -1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

<sup>1</sup> 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. <sup>§</sup> p < 0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> < 7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades. <sup>2</sup> A bioequivalência foi confirmada entre as doses de 9 mg e 14 mg, ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas.

## Resultados cardiovasculares

### SOUL: Ensaio de resultados cardiovasculares em doentes com diabetes tipo 2

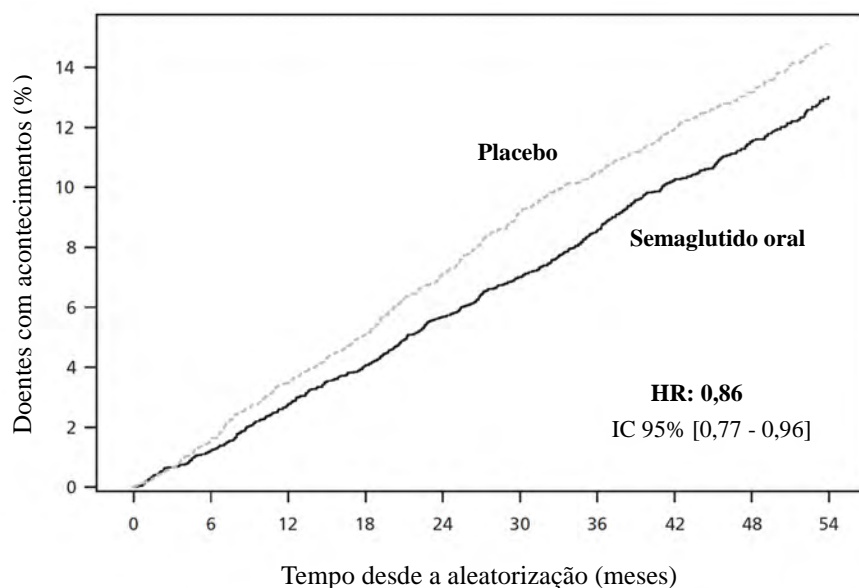
Num ensaio com dupla ocultação, controlado por placebo e orientado por acontecimentos, 9650 doentes, com idade igual ou superior a 50 anos, com diabetes tipo 2 com alto risco cardiovascular, definido como doença cardiovascular e/ou doença renal crónica estabelecida(s), foram aleatorizados para receber semaglutido 14 mg (bioequivalente a semaglutido 9 mg) uma vez por dia ou placebo uma vez por dia, em adição ao tratamento padrão.

No total, 5468 doentes (56,7%) tinham doença cardiovascular estabelecida sem doença renal crónica, 1241 (12,9%) tinham apenas doença renal crónica e 2620 (27,2%) tinham doença cardiovascular e doença renal. A idade média no início do ensaio foi de 66,1 anos e 71,1% dos doentes eram homens. A duração média da diabetes foi de 15,4 anos, o valor médio da HbA<sub>1c</sub> foi de 8,0%, o IMC médio foi de 31,1 kg/m<sup>2</sup> e a TFG<sub>e</sub> média foi de 73,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A história clínica incluía acidente vascular cerebral (15,4%), enfarte do miocárdio (40,0%) e doença arterial periférica (15,7%). No início do ensaio, 26,9% dos doentes eram tratados com inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2).

O *endpoint* primário foi o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de um acontecimento cardiovascular adverso grave (MACE): morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O *endpoint* primário, tempo até ao primeiro MACE, ocorreu em 1247 dos 9650 doentes incluídos, em que 579 primeiros MACE (12,0%) foram registados entre os 4825 doentes tratados com semaglutido, em comparação com os 668 primeiros MACE (13,8%) registados entre os 4825 doentes tratados com placebo.

A superioridade do semaglutido em relação ao placebo para MACE foi confirmada com um *hazard ratio* de 0,86 [0,77; 0,96] [IC 95%], correspondendo a uma redução relativa do risco de MACE de 14% (ver Figura 2). A redução de MACE com semaglutido foi consistente entre os subgrupos de idade, sexo, raça, etnia, IMC no início do ensaio ou nível de comprometimento da função renal.

A análise do primeiro acontecimento renal composto (o primeiro *endpoint* secundário confirmatório) resultou num *hazard ratio* de 0,91 [0,80; 1,05] [IC 95%].



<b>Doentes em risco</b>										
<b>Semaglutido oral</b>	4825	4743	4635	4542	4438	4346	4239	3831	2555	1346
<b>Placebo</b>	4825	4718	4583	4455	4322	4194	4101	3727	2517	1346

Dados do período durante o ensaio e baseados no conjunto completo de análise. As estimativas de incidência cumulativa baseiam-se no tempo desde a aleatorização até ao primeiro MACE confirmado pelo CAE, com a morte não cardiovascular modelada como risco competitivo utilizando o estimador de Aalen-Johansen. Os participantes sem acontecimentos de interesse foram censurados no final do seu período de observação durante o ensaio. O tempo desde a aleatorização até ao primeiro MACE foi analisado utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox, com o tratamento como fator fixo categórico. O *hazard ratio* e o intervalo de confiança são ajustados para o desenho de grupo sequencial, utilizando o método da ordenação da razão de verossimilhança.

CV: cardiovascular, CAE: comité de adjudicação de eventos, MACE: acontecimento cardiovascular adverso grave.

**Figura 2 Função de incidência cumulativa do tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de MACE**

		HR [IC 95%]	N.º de acontecimentos/ indivíduos analisados (Sema oral; Placebo)
<b>Endpoint primário e componentes</b>			
Endpoint primário (MACE)		0,86 [0,77; 0,96]	579/4825; 668/4825
Morte CV		0,93 [0,80; 1,09]	301/4825; 320/4825
Enfarte do miocárdio não fatal		0,74 [0,61; 0,89]	191/4825; 253/4825
Acidente vascular cerebral não fatal		0,88 [0,70; 1,11]	144/4825; 161/4825
<b>Outros endpoints secundários</b>			
Acontecimentos renais compostos		0,91 [0,80; 1,05]	403/4825; 435/4825
MALE		0,71 [0,52; 0,96]	71/4825; 99/4825
Morte por todas as causas		0,91 [0,80; 1,02]	528/4825; 577/4825

Dados do período durante o ensaio e baseados no conjunto completo de análise. O tempo desde a aleatorização até cada *endpoint* foi analisado utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox, com o tratamento como fator fixo categórico. Os participantes sem acontecimentos de interesse foram censurados no final do seu período de observação durante o ensaio. Para o *endpoint* primário, o HR e o IC foram ajustados para o desenho de grupo sequencial utilizando o método da ordenação da razão de verossimilhança. A morte cardiovascular inclui tanto a morte cardiovascular como morte por causa indeterminada.

HR: *hazard ratio*, IC: intervalo de confiança, CV: cardiovascular.

Acontecimentos renais compostos: *endpoint* que consiste em morte cardiovascular, morte renal, início de uma redução persistente  $\geq 50\%$  na taxa estimada de filtração glomerular (CKD-EPI) comparada com o valor no início do estudo, início de TFG persistente (CKD-EPI)  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou início de terapêutica de substituição renal crónica (diálise ou transplante renal).  
MALE: acontecimentos adversos graves nos membros; *endpoint* composto que consiste em hospitalização por isquemia aguda ou crónica dos membros.

### **Figura 3 Efeito do tratamento no *endpoint* primário, nos seus componentes e noutros *endpoints* secundários (SOUL)**

#### *PIONEER 6: Ensaio de resultados cardiovasculares em doentes com diabetes tipo 2*

Num ensaio com dupla ocultação (PIONEER 6), 3183 doentes, com idade igual ou superior a 50 anos, com diabetes tipo 2 com elevado risco cardiovascular, foram aleatorizados para semaglutido 14 mg (bioequivalente a semaglutido 9 mg) uma vez por dia ou placebo, em adição ao tratamento padrão. O tempo médio de observação foi de 16 meses. O PIONEER 6 foi um ensaio de resultados cardiovasculares pré-aprovado, desenhado para estabelecer a segurança cardiovascular.

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

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 num HR de 0,79 [0,57; 1,11]<sub>IC 95%</sub>.

#### Peso corporal

No final do tratamento com semaglutido, 27-65,7% dos doentes alcançaram uma perda de peso  $\geq 5\%$  e 6-34,7% alcançaram uma perda de peso  $\geq 10\%$ , comparativamente a 12-39% e 2-8% com os comparadores ativos, respetivamente.

No ensaio SOUL de resultados cardiovasculares, foi observada uma redução do peso corporal desde o início do ensaio até à semana 104 com semaglutido vs. placebo, em adição ao tratamento padrão (-4,22 kg vs. -1,27 kg).

#### Pressão arterial

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

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu 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 a utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Existem duas formulações de semaglutido comprimidos:

- 1,5 mg, 4 mg e 9 mg (comprimidos redondos)
- 3 mg, 7 mg e 14 mg (comprimidos ovais)

É expectável que ambas as formulações possuam eficácia e segurança semelhantes. A bioequivalência de doses das duas formulações está descrita no quadro abaixo.

#### Quadro 10 Efeito equivalente das duas formulações orais

Dose	Um comprimido redondo		Um comprimido oval
Dose inicial	1,5 mg	Efeito equivalente a	3 mg
Doses de manutenção	4 mg	Efeito equivalente a	7 mg
	9 mg	Efeito equivalente a	14 mg

#### 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, aproximadamente, 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, aproximadamente, conforme listado abaixo:

4 mg (bioequivalente a 7 mg): A concentração média foi de 7 nmol/l, sendo que 90% dos indivíduos tratados com semaglutido 7 mg tiveram uma concentração média entre 2 e 22 nmol/l.

9 mg (bioequivalente a 14 mg): A concentração média foi de 15 nmol/l, sendo que 90% dos indivíduos tratados com semaglutido 14 mg tiveram uma concentração média entre 4 e 45 nmol/l.

25 mg: A concentração média foi de 47 nmol/l, sendo que 90% dos indivíduos tratados com semaglutido 25 mg tiveram uma concentração média entre 11 e 142 nmol/l.

50 mg: A concentração média foi de 92 nmol/l, sendo que 90% dos indivíduos tratados com semaglutido 50 mg tiveram uma concentração média entre 23 e 279 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 1-2% após a administração oral. A variabilidade interindividual da absorção foi elevada (o coeficiente de variação foi de aproximadamente 100%). A estimativa da variabilidade intraindividual da biodisponibilidade não foi fiável.

A absorção de semaglutido diminui se for tomado com alimentos ou grandes volumes de água. Foram investigados diferentes regimes posológicos de semaglutido. Estudos indicam que um período de jejum mais longo antes e após a administração da dose resulta numa absorção mais elevada (ver secção 4.2).

#### 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.

## 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 clinicamente significativo 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 40-212 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 letais das células C da tireoide 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 tireoide 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  
Estearato de magnésio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos



#### **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: 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/1/20/1430/016  
EU/1/20/1430/017  
EU/1/20/1430/018  
EU/1/20/1430/019  
EU/1/20/1430/020  
EU/1/20/1430/021  
EU/1/20/1430/022  
EU/1/20/1430/023  
EU/1/20/1430/024  
EU/1/20/1430/025  
EU/1/20/1430/026  
EU/1/20/1430/027  
EU/1/20/1430/028  
EU/1/20/1430/029  
EU/1/20/1430/030  
EU/1/20/1430/031  
EU/1/20/1430/032  
EU/1/20/1430/033  
EU/1/20/1430/034  
EU/1/20/1430/035  
EU/1/20/1430/036  
EU/1/20/1430/037  
EU/1/20/1430/038  
EU/1/20/1430/039  
EU/1/20/1430/040

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

Data da primeira autorização: 03 de abril de 2020

Data da última renovação: 22 de novembro de 2024

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rybelsus 3 mg comprimidos  
Rybelsus 7 mg comprimidos  
Rybelsus 14 mg comprimidos  
Rybelsus 25 mg comprimidos  
Rybelsus 50 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\*.

### Rybelsus 25 mg comprimidos

Cada comprimido contém 25 mg de semaglutido\*.

### Rybelsus 50 mg comprimidos

Cada comprimido contém 50 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.

### Rybelsus 25 mg comprimidos

Comprimido branco a amarelo-claro, de forma oval (6,8 mm x 12 mm), com a gravação '25' em relevo numa das faces e 'novo' na face oposta.

### Rybelsus 50 mg comprimidos

Comprimido branco a amarelo-claro, de forma oval (6,8 mm x 12 mm), com a gravação '50' 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 inadequada
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes.

Para informações sobre os 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. Caso seja necessário, a dose pode ser aumentada para a dose seguinte mais elevada, após um período mínimo de um mês com a dose atual. As doses únicas diárias de manutenção recomendadas são de 7 mg, 14 mg, 25 mg e 50 mg.

A dose única diária máxima recomendada de semaglutido é de 50 mg. O tratamento com Rybelsus deve consistir sempre na utilização de um comprimido por dia. Não deve ser tomado mais do que um comprimido por dia para obter o efeito de uma dose superior.

#### *Alteração de semaglutido subcutâneo para semaglutido oral*

O efeito da alteração entre semaglutido oral e semaglutido subcutâneo não pode ser facilmente previsto, uma vez que o semaglutido oral apresenta uma maior variabilidade farmacocinética na absorção em comparação com o semaglutido subcutâneo.

Os doentes tratados com semaglutido subcutâneo 0,5 mg uma vez por semana podem fazer a transição para semaglutido oral 7 mg ou 14 mg uma vez por dia.

Os doentes tratados com semaglutido subcutâneo 1 mg uma vez por semana podem fazer a transição para semaglutido oral 14 mg ou 25 mg uma vez por dia.

Os doentes tratados com semaglutido subcutâneo 2 mg uma vez por semana podem fazer a transição para semaglutido oral 25 mg ou 50 mg uma vez por dia.

Os doentes podem iniciar a terapêutica com semaglutido oral (Rybelsus) uma semana após a última dose de semaglutido subcutâneo.

Quando semaglutido é utilizado em associação com metformina e/ou um inibidor do co-transportador de sódio e glicose 2 (iSGLT2) ou tiazolidinediona, a dose atual de metformina e/ou iSGLT2 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 secções 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.

#### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste de dose com base na idade.

#### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. A experiência com a utilização de semaglutido em doentes com doença renal terminal é limitada. Deve haver precaução durante o tratamento destes doentes com semaglutido oral (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer 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 após um período de jejum recomendado de, pelo menos, 8h (ver secção 5.2).
- 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 comer, beber ou tomar 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 insulínos 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.

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

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

### Efeitos gastrointestinais e desidratação

A utilização de agonistas 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, o semaglutido deverá ser descontinuado; se se confirmar o diagnóstico, o tratamento com semaglutido não deve ser reiniciado.

### 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 subcutâneo, 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 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.

Não existe experiência com a utilização de semaglutido oral 25 mg e 50 mg em doentes com diabetes tipo 2 com retinopatia diabética não controlada ou potencialmente instável.

#### Neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIAN)

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

#### Resposta ao tratamento

Para ser atingido o efeito terapêutico esperado de semaglutido, é recomendada a adesão ao 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 mínima (2-4% dos doentes não terão qualquer exposição), e que a biodisponibilidade absoluta 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 (Área Sob a Curva (AUC)) da tiroxina (ajustada para níveis endógenos) aumentou em 33% após a administração de uma dose única de levotiroxina. A exposição máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) 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  $C_{\text{máx}}$  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 relação normalizada internacional (INR), não foram afetados de forma clinicamente relevante. No entanto, foram notificados casos de diminuição da INR durante a utilização concomitante de acenocumarol e semaglutido. Após o início do tratamento com semaglutido em doentes a tomar varfarina ou outros derivados da cumarina, é recomendada a monitorização frequente da INR.

##### *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  $C_{\text{máx}}$  da digoxina, dos contraceptivos orais (contendo etinilestradiol e levonorgestrel), da metformina ou da furosemida, quando administrados concomitantemente com semaglutido.

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

#### Efeitos de outros medicamentos no semaglutido

##### *Omeprazol*

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes na AUC ou  $C_{\text{máx}}$  de semaglutido quando tomado concomitantemente com omeprazol.

Num ensaio que analisou a farmacocinética de semaglutido coadministrado com cinco outros comprimidos, a AUC de semaglutido diminuiu em 34% e a  $C_{\text{máx}}$  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

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar 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, o semaglutido deverá ser descontinuado. O tratamento com semaglutido deverá ser descontinuado, pelo menos, 2 meses antes de uma gravidez planeada devido à sua longa semivida (ver secção 5.2).

#### Amamentação

Não foram encontradas concentrações mensuráveis de semaglutido no leite materno de mulheres lactantes. O salcaprozato de sódio estava presente no leite materno e alguns dos seus metabolitos foram excretados no leite materno em baixas concentrações. 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 hipoglicemia enquanto conduzem e utilizam máquinas (ver secção 4.4).



## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Em 10 ensaios de fase 3a, 5707 doentes foram expostos a semaglutido em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para diminuição da glicose. O tratamento teve uma duração entre as 26 semanas e as 78 semanas. As reações adversas notificadas mais frequentemente nos ensaios clínicos foram as doenças gastrointestinais, incluindo náuseas (muito frequente), diarreia (muito frequente) e vômitos (frequente).

### 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 e disestesia, ver notas 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: ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes: ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras: ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ ) e muito raras: ( $< 1/10\,000$ ); desconhecida (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**

<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muito raras</b>	<b>Desconhecida</b>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Hipersensibilidade <sup>c</sup>	Reação anafilática		
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Hipoglicemia quando utilizado com insulina ou sulfonilureia <sup>a</sup>	Hipoglicemia quando utilizado com outros medicamentos orais <sup>a</sup> Diminuição do apetite				
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		Tonturas Disestesia <sup>c</sup> Cefaleia	Disgeusia			
<b>Afeções oculares</b>		Complicações associadas a retinopatia diabética <sup>b</sup>			Neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOIAN)	

<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muito raras</b>	<b>Desconhecida</b>
<b>Cardiopatias</b>			Aumento da frequência cardíaca			
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Náuseas Diarreia	Vômitos Dor abdominal Distensão abdominal Obstipação Dispepsia Gastrite Doença do refluxo gastroesofágico Flatulência	Eructação Esvaziamento gástrico retardado	Pancreatite aguda		Obstrução intestinal <sup>d,f</sup>
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Colelitíase			
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga				
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Lipase aumentada Amilase aumentada	Peso diminuído			

<sup>a)</sup> Hipoglicemia definida como glicemia < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl.

<sup>b)</sup> 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 subcutâneo, mas não é possível excluir que o risco identificado de complicações associadas a retinopatia diabética também seja aplicável a Rybelsus.

<sup>c)</sup> Termo agrupado que também contempla acontecimentos adversos relacionados com hipersensibilidade, tais como erupção cutânea e urticária.

<sup>d)</sup> De notificações pós-comercialização.

<sup>e)</sup> A frequência é baseada nos resultados do ensaio PIONEER PLUS para 25 mg e 50 mg. Por favor consulte a secção abaixo referente à disestesia para mais informações.

<sup>f)</sup> Termo agrupado que abrange os termos PT “obstrução intestinal”, “íleo”, “obstrução do intestino delgado”.

### 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). Foram observados poucos episódios (0,1% dos indivíduos, 0,001 acontecimentos/doentes-ano) 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 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.

No ensaio PIONEER PLUS, quando tratados com semaglutido 25 mg e 50 mg, as náuseas ocorreram em 27% e 27%, a diarreia em 13% e 14% e os vômitos em 17% e 18% dos doentes, respetivamente. Estes acontecimentos levaram à descontinuação do tratamento em 6% e 8% dos doentes, respetivamente.

A gravidade da maioria dos acontecimentos foi ligeira a moderada e de curta duração. Os acontecimentos foram notificados mais frequentemente durante o aumento de dose nos 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 PIONEER 6 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). No ensaio SOUL de fase 3b de resultados cardiovasculares, a frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação foi de 0,4% para semaglutido e de 0,4% para o placebo.

### *Complicações associadas a retinopatia diabética*

Um ensaio clínico de 2 anos com semaglutido subcutâneo investigou 3297 doentes com diabetes tipo 2, com elevado risco cardiovascular, diabetes de longa duração e glicemia inadequadamente controlada. Neste ensaio, ocorreram acontecimentos adjudicados de complicações associadas a retinopatia diabética em mais doentes tratados com semaglutido subcutâneo (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 subcutâneo. Nos ensaios clínicos com Rybelsus de duração até 18 meses, que envolveram 6352 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%).

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

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

### *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.

### *Disestesia*

Foram notificados acontecimentos relacionados com um quadro clínico de sensação cutânea alterada, como parestesia, dor da pele, pele sensível, disestesia e sensação de queimadura na pele, em 2,1% e 5,2% dos doentes tratados com semaglutido oral 25 mg e 50 mg, respetivamente. Os acontecimentos

foram de gravidade ligeira a moderada e a maioria dos doentes recuperou durante a continuação do tratamento.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

### **4.9 Sobredosagem**

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 glucagom (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.

O mecanismo de ação do semaglutido na redução do risco cardiovascular é provavelmente multifatorial, em parte originado pela redução da HbA<sub>1c</sub> e pelos efeitos sobre os fatores de risco cardio-renal-metabólicos conhecidos, incluindo a redução da pressão arterial e do peso corporal, as

melhorias no perfil lipídico e na função renal e os efeitos anti-inflamatórios demonstrados pela redução da PCR-as. O mecanismo exato da redução do risco cardiovascular ainda não foi estabelecido.

### 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. Os ensaios de fase 3a foram realizados com comprimidos de 3 mg, 7 mg e 14 mg de semaglutido, os quais são bioequivalentes aos comprimidos de 1,5 mg, 4 mg e 9 mg de semaglutido, respetivamente. Em sete destes ensaios, o objetivo principal foi a avaliação da eficácia glicémica; num ensaio (PIONEER 6), o objetivo principal foi a avaliação dos resultados cardiovasculares.

Os ensaios incluíram 8842 doentes aleatorizados com diabetes tipo 2 (5169 tratados com semaglutido), incluindo 1165 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  $\geq 65$  anos de idade e 8%  $\geq 75$  anos de idade. A eficácia de semaglutido foi comparada com placebo ou controlos ativos (sitagliptina, empagliflozina e liraglutido).

A eficácia e segurança de semaglutido 25 mg e 50 mg uma vez por dia foi avaliada no ensaio de fase 3b (PIONEER PLUS), que incluiu 1606 doentes aleatorizados.

Um ensaio de fase 3b para avaliar os resultados cardiovasculares (SOUL), que incluiu 9650 doentes, foi realizado para demonstrar que o semaglutido oral reduz o risco de acontecimentos cardiovasculares adversos graves (MACE) em comparação com o placebo, em adição ao tratamento padrão, em doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular e/ou doença renal crónica estabelecida(s).

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
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Início do estudo	8,0	8,0	7,9
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,2	-1,4	-0,3
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	69 <sup>§</sup>	77 <sup>§</sup>	31
<b>GPJ (mmol/l)</b>			
Início do estudo	9,0	8,8	8,9
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-0,2
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,1; -1,2] <sup>§</sup>	-
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Início do estudo	89,0	88,1	88,6
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,3	-3,7	-1,4
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

<sup>1</sup> 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. <sup>§</sup> p < 0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> < 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
<b>Semana 26</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Início do estudo	8,1	8,1
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Diferença em relação a empagliflozina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	67 <sup>§</sup>	40
<b>GPJ (mmol/l)</b>		
Início do estudo	9,5	9,7
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,0	-2,0
Diferença em relação a empagliflozina <sup>1</sup> [IC 95%]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Início do estudo	91,9	91,3
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-3,8	-3,7
Diferença em relação a empagliflozina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-

	<b>Semaglutido 14 mg</b>	<b>Empagliflozina 25 mg</b>
<b>Semana 52</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Diferença em relação a empagliflozina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,4 [-0,5; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	66 <sup>§</sup>	43
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-3,8	-3,6
Diferença em relação a empagliflozina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

<sup>1</sup> 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<sub>1c</sub> < 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<sub>1c</sub> 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)**

	<b>Semaglutido 7 mg</b>	<b>Semaglutido 14 mg</b>	<b>Sitagliptina 100 mg</b>
Conjunto completo de análise (N)	465	465	467
<b>Semana 26</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Início do estudo	8,4	8,3	8,3
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,0	-1,3	-0,8
Diferença em relação a sitagliptina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,3 [-0,4; -0,1] <sup>*</sup>	-0,5 [-0,6; -0,4] <sup>*</sup>	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	44 <sup>§</sup>	56 <sup>§</sup>	32
<b>GPJ (mmol/l)</b>			
Início do estudo	9,4	9,3	9,5
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,2	-1,7	-0,9
Diferença em relação a sitagliptina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,3 [-0,6; 0,0] <sup>§</sup>	-0,8 [-1,1; -0,5] <sup>§</sup>	-
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Início do estudo	91,3	91,2	90,9
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,2	-3,1	-0,6
Diferença em relação a sitagliptina <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,6 [-2,0; -1,1] <sup>*</sup>	-2,5 [-3,0; -2,0] <sup>*</sup>	-
<b>Semana 78</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-0,8	-1,1	-0,7
Diferença em relação a sitagliptina <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0] <sup>§</sup>	-0,4 [-0,6; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	39 <sup>§</sup>	45 <sup>§</sup>	29
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,7	-3,2	-1,0
Diferença em relação a sitagliptina <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,7 [-2,3; -1,0] <sup>§</sup>	-2,1 [-2,8; -1,5] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> 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<sub>1c</sub> < 7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades).

*PIONEER 4 – Semaglutido vs. liraglutido e placebo, todos 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 injeções subcutâneas de semaglutido 14 mg, liraglutido 1,8 mg ou placebo uma vez por dia, todos 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)**

	<b>Semaglutido 14 mg</b>	<b>Liraglutido 1,8 mg</b>	<b>Placebo</b>
Conjunto completo de análise (N)	285	284	142
<b>Semana 26</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Início do estudo	8,0	8,0	7,9
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,2	-1,1	-0,2
Diferença em relação a liraglutido <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	68 <sup>§,a</sup>	62	14
<b>GPJ (mmol/l)</b>			
Início do estudo	9,3	9,3	9,2
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,0	-1,9	-0,4
Diferença em relação a liraglutido <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,6 [-2,0; -1,3] <sup>§</sup>	-	-
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Início do estudo	92,9	95,5	93,2
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-4,4	-3,1	-0,5
Diferença em relação a liraglutido <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
<b>Semana 52</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,2	-0,9	-0,2
Diferença em relação a liraglutido <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,3 [-0,5; -0,1] <sup>§</sup>	-	-
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,0 [-1,2; -0,8] <sup>§</sup>	-	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	61 <sup>§,a</sup>	55	15
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-4,3	-3,0	-1,0
Diferença em relação a liraglutido <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,3 [-2,1; -0,5] <sup>§</sup>	-	-
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-3,3 [-4,3; -2,4] <sup>§</sup>	-	-

<sup>1</sup> 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<sub>1c</sub> < 7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades.



*PIONEER 5 – Semaglutido vs. placebo, ambos 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 m<sup>2</sup>) 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)**

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

<sup>1</sup> 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. <sup>§</sup> p < 0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> < 7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades.

*PIONEER 7 – Semaglutido vs. sitagliptina, ambos em associação com metformina, inibidores do SGLT2, sulfonilureia ou tiazolidinedionas. 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, inibidores do SGLT2, sulfonilureia ou tiazolidinedionas). A dose de semaglutido foi ajustada a cada 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)**

	<b>Semaglutido Dose flexível</b>	<b>Sitagliptina 100 mg</b>
Conjunto completo de análise (N)	253	251
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Início do estudo	8,3	8,3
Doentes (%) que alcançaram HbA <sub>1c</sub> < 7,0% <sup>1</sup>	58*	25
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Início do estudo	88,9	88,4

	<b>Semaglutido Dose flexível</b>	<b>Sitagliptina 100 mg</b>
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,6	-0,7
Diferença em relação a sitagliptina <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

<sup>1</sup> 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<sub>1c</sub> < 7,0%', o valor p corresponde à razão de probabilidades).

*PIONEER 8 – Semaglutido vs. placebo, ambos 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 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)**

	<b>Semaglutido 7 mg</b>	<b>Semaglutido 14 mg</b>	<b>Placebo</b>
Conjunto completo de análise (N)	182	181	184
<b>Semana 26 (dose de insulina limitada ao nível do valor inicial)</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Início do estudo	8,2	8,2	8,2
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-0,9	-1,3	-0,1
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	43 <sup>§</sup>	58 <sup>§</sup>	7
<b>GPI (mmol/l)</b>			
Início do estudo	8,5	8,3	8,3
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,1	-1,3	0,3
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,2; -1,1] <sup>§</sup>	-
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Início do estudo	87,1	84,6	86,0
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,4	-3,7	-0,4
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
<b>Semana 52 (dose de insulina sem limite estabelecido)<sup>+</sup></b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-0,8	-1,2	-0,2
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-0,6 [-0,8; -0,4] <sup>§</sup>	-0,9 [-1,1; -0,7] <sup>§</sup>	-
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	40 <sup>§</sup>	54 <sup>§</sup>	9
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,0	-3,7	0,5
Diferença em relação a placebo <sup>1</sup> [IC 95%]	-2,5 [-3,6; -1,4] <sup>§</sup>	-4,3 [-5,3; -3,2] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> 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. <sup>§</sup> p < 0,05, não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> < 7,0%', o

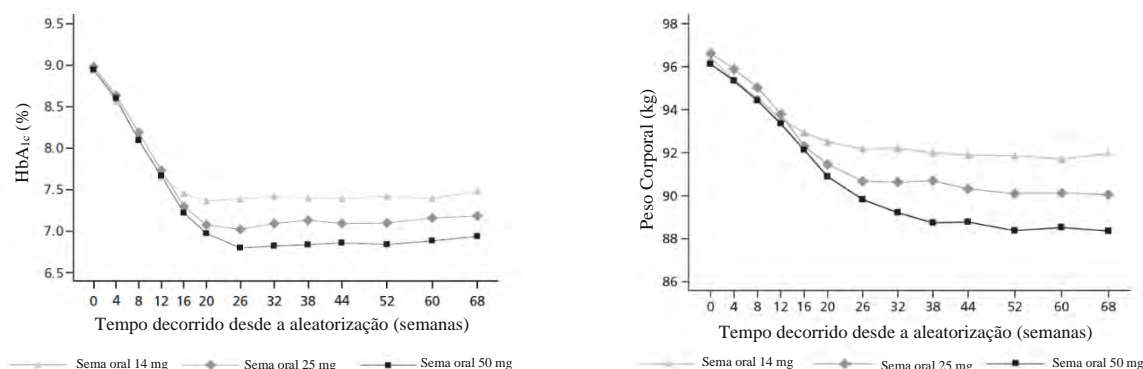
valor p corresponde à razão de probabilidades. \* A dose diária total de insulina foi estatisticamente significativamente inferior com semaglutido quando comparado com placebo, na semana 52.

**PIONEER PLUS – Eficácia e segurança de semaglutido 25 mg e 50 mg em comparação com semaglutido 14 mg uma vez por dia em doentes com diabetes tipo 2**

Num ensaio clínico com dupla ocultação que decorreu ao longo de 68 semanas, 1606 doentes com diabetes tipo 2 em doses estáveis de 1-3 medicamentos antidiabéticos orais (metformina, sulfonilureias, inibidores do SGLT2 ou inibidores da DPP-4\*) foram aleatorizados para receber doses de manutenção de semaglutido 14 mg, semaglutido 25 mg ou semaglutido 50 mg uma vez por dia.

\*Os inibidores da DPP-4 deveriam ser descontinuados na aleatorização.

O tratamento com semaglutido 25 mg e 50 mg uma vez por dia foi superior na redução da HbA<sub>1c</sub> e do peso corporal em comparação com o semaglutido 14 mg (ver Quadro 9). Os dados da semana 68 corroboram um efeito sustentado do semaglutido oral 14 mg, 25 mg e 50 mg na HbA<sub>1c</sub> e no peso corporal (ver Figura 1).



**Figura 1 HbA<sub>1c</sub> média e peso corporal médio (kg) desde o início do estudo até à semana 68**

**Quadro 9 Resultados de um ensaio com duração de 52 semanas que comparou semaglutido 25 mg e 50 mg com semaglutido 14 mg (PIONEER PLUS)**

	Semaglutido 14 mg <sup>2</sup> (Bioequivalente a 9 mg)	Semaglutido 25 mg	Semaglutido 50 mg
Conjunto completo de análise (N)	536	535	535
<b>Semana 52</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Início do estudo	8,9	9,0	8,9
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-2,0
Diferença em relação a Rybelsus 14 mg <sup>1</sup> [IC 95%]		-0,27 [-0,42; -0,12] *	-0,53 [-0,68; -0,38] *
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	39,0 <sup>§</sup>	50,5 <sup>§</sup>	63,0 <sup>§</sup>
<b>Doentes (%) que alcançaram HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b>	25,8 <sup>§</sup>	39,6 <sup>§</sup>	51,2 <sup>§</sup>
<b>GPJ (mmol/l)</b>			
Início do estudo	10,8	11,0	10,8
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-2,3	-2,8	-3,2
Diferença em relação a Rybelsus 14 mg <sup>1</sup> [IC 95%]		-0,46 [-0,79; -0,13] <sup>§</sup>	-0,82 [-1,15; -0,49] <sup>§</sup>
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Início do estudo	96,4	96,6	96,1
Variação desde o início do estudo <sup>1</sup>	-4,4	-6,7	-8,0
Diferença em relação a Rybelsus 14 mg <sup>1</sup> [IC 95%]		-2,32 [-3,11; -1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

<sup>1</sup> 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.<sup>§</sup>  $p < 0,05$ , não controlado em função da multiplicidade; para 'Doentes que alcançaram  $HbA_{1c} < 7,0\%$ ', o valor  $p$  corresponde à razão de probabilidades.<sup>2</sup> A bioequivalência foi confirmada entre as doses de 9 mg e 14 mg, ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas.

## Resultados cardiovasculares

### *SOUL: Ensaio de resultados cardiovasculares em doentes com diabetes tipo 2*

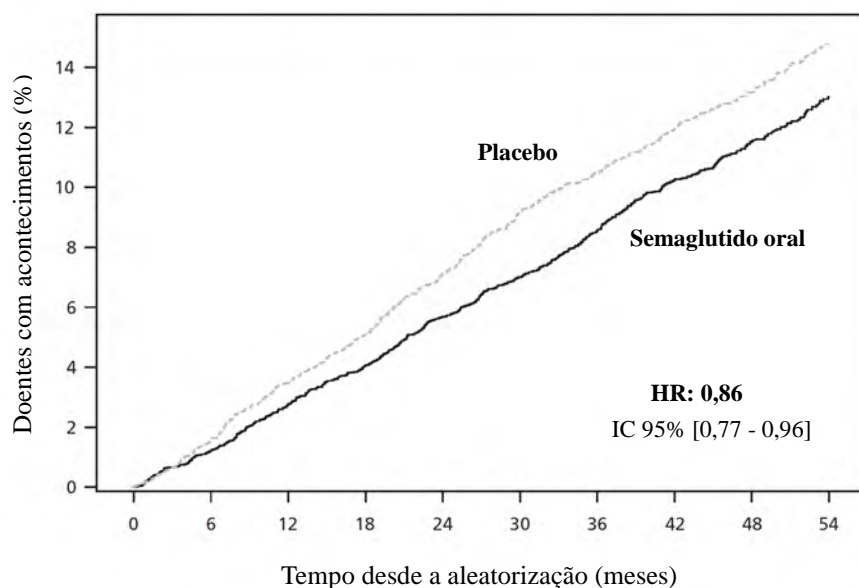
Num ensaio com dupla ocultação, controlado por placebo e orientado por acontecimentos, 9650 doentes, com idade igual ou superior a 50 anos, com diabetes tipo 2 com alto risco cardiovascular, definido como doença cardiovascular e/ou doença renal crónica estabelecida(s), foram aleatorizados para receber semaglutido 14 mg (bioequivalente a semaglutido 9 mg) uma vez por dia ou placebo uma vez por dia, em adição ao tratamento padrão.

No total, 5468 doentes (56,7%) tinham doença cardiovascular estabelecida sem doença renal crónica, 1241 (12,9%) tinham apenas doença renal crónica e 2620 (27,2%) tinham doença cardiovascular e doença renal. A idade média no início do ensaio foi de 66,1 anos e 71,1% dos doentes eram homens. A duração média da diabetes foi de 15,4 anos, o valor médio da  $HbA_{1c}$  foi de 8,0%, o IMC médio foi de 31,1 kg/m<sup>2</sup> e a TFG<sub>e</sub> média foi de 73,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A história clínica incluía acidente vascular cerebral (15,4%), enfarte do miocárdio (40,0%) e doença arterial periférica (15,7%). No início do ensaio, 26,9% dos doentes eram tratados com inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2).

O *endpoint* primário foi o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de um acontecimento cardiovascular adverso grave (MACE): morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O *endpoint* primário, tempo até ao primeiro MACE, ocorreu em 1247 dos 9650 doentes incluídos, em que 579 primeiros MACE (12,0%) foram registados entre os 4825 doentes tratados com semaglutido, em comparação com os 668 primeiros MACE (13,8%) registados entre os 4825 doentes tratados com placebo.

A superioridade do semaglutido em relação ao placebo para MACE foi confirmada com um *hazard ratio* de 0,86 [0,77; 0,96] [IC 95%], correspondendo a uma redução relativa do risco de MACE de 14% (ver Figura 2). A redução de MACE com semaglutido foi consistente entre os subgrupos de idade, sexo, raça, etnia, IMC no início do ensaio ou nível de comprometimento da função renal.

A análise do primeiro acontecimento renal composto (o primeiro *endpoint* secundário confirmatório) resultou num *hazard ratio* de 0,91 [0,80; 1,05] [IC 95%].



<b>Doentes em risco</b>										
<b>Semaglutido oral</b>	4825	4743	4635	4542	4438	4346	4239	3831	2555	1346
<b>Placebo</b>	4825	4718	4583	4455	4322	4194	4101	3727	2517	1346

Dados do período durante o ensaio e baseados no conjunto completo de análise. As estimativas de incidência cumulativa baseiam-se no tempo desde a aleatorização até ao primeiro MACE confirmado pelo CAE, com a morte não cardiovascular modelada como risco competitivo utilizando o estimador de Aalen-Johansen. Os participantes sem acontecimentos de interesse foram censurados no final do seu período de observação durante o ensaio. O tempo desde a aleatorização até ao primeiro MACE foi analisado utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox, com o tratamento como fator fixo categórico. O *hazard ratio* e o intervalo de confiança são ajustados para o desenho de grupo sequencial, utilizando o método da ordenação da razão de verossimilhança.

CV: cardiovascular, CAE: comité de adjudicação de eventos, MACE: acontecimento cardiovascular adverso grave.

**Figura 2 Função de incidência cumulativa do tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de MACE**

		HR [IC 95%]	N.º de acontecimentos/ indivíduos analisados (Sema oral; Placebo)
<b>Endpoint primário e componentes</b>			
Endpoint primário (MACE)		0,86 [0,77; 0,96]	579/4825; 668/4825
Morte CV		0,93 [0,80; 1,09]	301/4825; 320/4825
Enfarte do miocárdio não fatal		0,74 [0,61; 0,89]	191/4825; 253/4825
Acidente vascular cerebral não fatal		0,88 [0,70; 1,11]	144/4825; 161/4825
<b>Outros endpoints secundários</b>			
Acontecimentos renais compostos		0,91 [0,80; 1,05]	403/4825; 435/4825
MALE		0,71 [0,52; 0,96]	71/4825; 99/4825
Morte por todas as causas		0,91 [0,80; 1,02]	528/4825; 577/4825

Dados do período durante o ensaio e baseados no conjunto completo de análise. O tempo desde a aleatorização até cada *endpoint* foi analisado utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox, com o tratamento como fator fixo categórico. Os participantes sem acontecimentos de interesse foram censurados no final do seu período de observação durante o ensaio. Para o *endpoint* primário, o HR e o IC foram ajustados para o desenho de grupo sequencial utilizando o método da ordenação da razão de verossimilhança. A morte cardiovascular inclui tanto a morte cardiovascular como a morte por causa indeterminada.

HR: *hazard ratio*, IC: intervalo de confiança, CV: cardiovascular.

Acontecimentos renais compostos: *endpoint* que consiste em morte cardiovascular, morte renal, início de uma redução persistente  $\geq 50\%$  na taxa estimada de filtração glomerular (CKD-EPI) comparada com o valor no início do estudo, início de TFG persistente (CKD-EPI)  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou início de terapêutica de substituição renal crónica (diálise ou transplante renal).  
MALE: acontecimentos adversos graves nos membros; *endpoint* composto que consiste em hospitalização por isquemia aguda ou crónica dos membros.

### **Figura 3 Efeito do tratamento no *endpoint* primário, nos seus componentes e noutros *endpoints* secundários (SOUL)**

#### *PIONEER 6: Ensaio de resultados cardiovasculares em doentes com diabetes tipo 2*

Num ensaio com dupla ocultação (PIONEER 6), 3183 doentes, com idade igual ou superior a 50 anos, com diabetes tipo 2 com elevado risco cardiovascular, foram aleatorizados para semaglutido 14 mg uma vez por dia ou placebo, em adição ao tratamento padrão. O tempo médio de observação foi de 16 meses. O PIONEER 6 foi um ensaio de resultados cardiovasculares pré-aprovado, desenhado para estabelecer a segurança cardiovascular.

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

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 num HR de 0,79 [0,57; 1,11]<sub>IC 95%</sub>.

#### Peso corporal

No final do tratamento com semaglutido, 27-65,7% dos doentes alcançaram uma perda de peso  $\geq 5\%$  e 6-34,7% alcançaram uma perda de peso  $\geq 10\%$ , comparativamente a 12-39% e 2-8%, com os comparadores ativos, respetivamente.

No ensaio SOUL de resultados cardiovasculares, foi observada uma redução do peso corporal desde o início do ensaio até à semana 104 com semaglutido vs. placebo, em adição ao tratamento padrão (-4,22 kg vs. -1,27 kg).

#### Pressão arterial

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

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu 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**

Existem duas formulações de semaglutido comprimidos:

- 1,5 mg, 4 mg e 9 mg (comprimidos redondos)
- 3 mg, 7 mg e 14 mg (comprimidos ovais)

É expectável que ambas as formulações possuam eficácia e segurança semelhantes. A bioequivalência de doses das duas formulações está descrita no quadro abaixo.

**Quadro 10 Efeito equivalente das duas formulações orais**

Dose	Um comprimido redondo		Um comprimido oval
Dose inicial	1,5 mg	Efeito equivalente a	3 mg
Doses de manutenção	4 mg	Efeito equivalente a	7 mg
	9 mg	Efeito equivalente a	14 mg

**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, aproximadamente, 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, aproximadamente, conforme listado abaixo:

7 mg: A concentração média foi de 7 nmol/l, sendo que 90% dos indivíduos tratados com semaglutido 7 mg tiveram uma concentração média entre 2 e 22 nmol/l.

14 mg: A concentração média foi de 15 nmol/l, sendo que 90% dos indivíduos tratados com semaglutido 14 mg tiveram uma concentração média entre 4 e 45 nmol/l.

25 mg: A concentração média foi de 47 nmol/l, sendo que 90% dos indivíduos tratados com semaglutido 25 mg tiveram uma concentração média entre 11 e 142 nmol/l.

50 mg: A concentração média foi de 92 nmol/l, sendo que 90% dos indivíduos tratados com semaglutido 50 mg tiveram uma concentração média entre 23 e 279 nmol/l.

A exposição sistémica de semaglutido aumentou de forma proporcional à dose nas formulações (ou seja, entre 7 mg e 14 mg e entre 25 mg e 50 mg), com uma maior biodisponibilidade para as dosagens de 25 e 50 mg.

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% para as dosagens de 3 mg, 7 mg e 14 mg e de até 2% para as dosagens de 25 mg e 50 mg, após a administração oral. A variabilidade interindividual da absorção foi elevada (o coeficiente de variação foi de aproximadamente 100%). A estimativa da variabilidade intraindividual da biodisponibilidade não foi fiável.

A absorção de semaglutido diminui se for tomado com alimentos ou grandes volumes de água. Foram investigados diferentes regimes posológicos de semaglutido. Estudos indicam que um período de jejum mais longo antes e após a administração da dose resulta numa absorção mais elevada (ver secção 4.2).

**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.

## 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 clinicamente significativo 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 40-212 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 letais das células C da tireoide 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 tireoide 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**

3 mg, 7 mg e 14 mg:

Salcaprozato de sódio

Povidona K90

Celulose microcristalina

Estearato de magnésio

25 mg e 50 mg:

Salcaprozato de sódio

Estearato de magnésio

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 mg: 2 anos.

7 mg: 30 meses.

14 mg: 30 meses.

25 mg: 3 anos.

50 mg: 3 anos.

## **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: 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  
EU/1/20/1430/031  
EU/1/20/1430/032  
EU/1/20/1430/033  
EU/1/20/1430/034  
EU/1/20/1430/035  
EU/1/20/1430/036  
EU/1/20/1430/037  
EU/1/20/1430/038  
EU/1/20/1430/039  
EU/1/20/1430/040

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

Data da primeira autorização: 03 de abril de 2020  
Data da última renovação: 22 de novembro de 2024

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. 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.

**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 1,5 mg comprimidos  
semaglutido

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido contém 1,5 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, após um período de jejum recomendado de, pelo menos, 8 horas.  
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 por via oral.

Empurre para baixo e para trás.

**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/1/20/1430/016 10 comprimidos  
EU/1/20/1430/017 30 comprimidos  
EU/1/20/1430/018 60 comprimidos  
EU/1/20/1430/019 90 comprimidos  
EU/1/20/1430/020 100 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

rybelsus 1,5 mg

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rybelsus 1,5 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 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, após um período de jejum recomendado de, pelo menos, 8 horas.  
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 por via oral.

**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

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

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 4 mg comprimidos  
semaglutido

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido contém 4 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, após um período de jejum recomendado de, pelo menos, 8 horas.

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 por via oral.

Empurre para baixo e para trás.

**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/1/20/1430/021	10 comprimidos
EU/1/20/1430/022	30 comprimidos
EU/1/20/1430/023	60 comprimidos
EU/1/20/1430/024	90 comprimidos
EU/1/20/1430/025	100 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

rybelsus 4 mg

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

Código de barras 2D com identificador único incluído

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rybelsus 4 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, após um período de jejum recomendado de, pelo menos, 8 horas.  
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 por via oral.

**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

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

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 9 mg comprimidos  
semaglutido

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido contém 9 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, após um período de jejum recomendado de, pelo menos, 8 horas.

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 por via oral.

Empurre para baixo e para trás.

**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/1/20/1430/026 10 comprimidos  
EU/1/20/1430/027 30 comprimidos  
EU/1/20/1430/028 60 comprimidos  
EU/1/20/1430/029 90 comprimidos  
EU/1/20/1430/030 100 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

rybelsus 9 mg

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rybelsus 9 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, após um período de jejum recomendado de, pelo menos, 8 horas.  
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 por via oral.

**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/1/20/1430/015 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

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

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**



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

Rybelsus 25 mg comprimidos  
semaglutido

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido contém 25 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, após um período de jejum recomendado de, pelo menos, 8 horas.

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 por via oral.

Empurre para baixo e para trás.

**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/1/20/1430/031	10 comprimidos
EU/1/20/1430/032	30 comprimidos
EU/1/20/1430/033	60 comprimidos
EU/1/20/1430/034	90 comprimidos
EU/1/20/1430/035	100 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

rybelsus 25 mg

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rybelsus 25 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 50 mg comprimidos  
semaglutido

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido contém 50 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, após um período de jejum recomendado de, pelo menos, 8 horas.  
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 por via oral.

Empurre para baixo e para trás.

**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/1/20/1430/036	10 comprimidos
EU/1/20/1430/037	30 comprimidos
EU/1/20/1430/038	60 comprimidos
EU/1/20/1430/039	90 comprimidos
EU/1/20/1430/040	100 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

rybelsus 50 mg

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rybelsus 50 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 1,5 mg comprimidos**  
**Rybelsus 4 mg comprimidos**  
**Rybelsus 9 mg comprimidos**  
**Rybelsus 25 mg comprimidos**  
**Rybelsus 50 mg comprimidos**  
semaglutido

**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 idade igual ou superior a 18 anos) 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 no sangue. 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.

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

#### 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 à absorção baixa, causada pela variabilidade na absorção e biodisponibilidade absoluta baixa. Deve seguir as informações na secção 3 sobre como atingir o efeito esperado de semaglutido.

#### Alterações súbitas na sua visão

Se notar uma perda súbita de visão ou um agravamento rápido da visão durante o tratamento com este medicamento, contacte imediatamente o seu médico para obter aconselhamento. Isto pode ser causado por um efeito indesejável muito raro chamado neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica

(NOIAN) (Ver secção 4: Efeitos indesejáveis graves). O seu médico poderá encaminhá-lo para um exame oftalmológico e poderá ser necessário interromper o tratamento com este medicamento.

### **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, tem de utilizar contraceptivos enquanto estiver a 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. O medicamento passa para o leite materno, e não se sabe como afeta o seu bebé.

### **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. Não conduza ou utilize 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**

Comprimidos de Rybelsus de 1,5 mg, 4 mg e 9 mg: Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente ‘isento de sódio’.

Comprimidos de Rybelsus de 25 mg e 50 mg: 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 1,5 mg uma vez por dia, durante um mês.
- Após um mês, o seu médico irá aumentar a dose para um comprimido de 4 mg uma vez por dia.
- O seu médico irá dar-lhe instruções para manter a sua dose durante, pelo menos, um mês, antes de aumentar a sua dose.
- O seu médico poderá aumentar gradualmente a sua dose para um comprimido de 9 mg, 25 mg ou 50 mg uma vez por dia, caso seja necessário.
- 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.
- O tratamento com Rybelsus deve consistir sempre na toma de um comprimido por dia. Não deve tomar dois comprimidos para obter o efeito de uma dose superior.

#### **Tomar este medicamento**

- Tome o seu comprimido de Rybelsus com o estômago vazio, após um período de jejum recomendado de, pelo menos, 8 horas.
- 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 comer, beber ou 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 1000 pessoas)

- reações alérgicas graves (reações anafiláticas). Deve procurar ajuda médica imediatamente e informar o seu médico de imediato 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.

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

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

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

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

## **Outros efeitos indesejáveis**

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

- nível baixo 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.
- sensação de má disposição (náuseas) - este sintoma normalmente desaparece com o tempo.
- diarreia - este sintoma normalmente desaparece com o tempo.

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 se sentir estes sinais de aviso.

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

- nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia), quando este medicamento é utilizado com medicamentos antidiabéticos orais que não os que contêm uma sulfonilureia ou insulina
- perda de apetite
- sensação de tonturas
- sentir-se doente (vômitos) - isto geralmente desaparece com o tempo e pode acontecer com mais frequência quando a sua dose é aumentada para 25 mg e 50 mg
- dor de estômago
- inchaço do estômago
- prisão de ventre
- mal-estar no estômago ou indigestão
- estômago inflamado ('gastrite') - os sinais incluem dor de estômago, sensação de má disposição (náuseas) ou sentir-se doente (vômitos)
- refluxo ou azia - também chamado de 'doença do refluxo gastroesofágico'
- gases (flatulência)

- fadiga
- aumento das enzimas pancreáticas (como a lipase e a amilase) verificado nos resultados de análises sanguíneas
- alteração da sensibilidade da pele - isto geralmente desaparece com o tempo e pode acontecer com 25 mg e 50 mg
- dor de cabeça.

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

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

### **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 1,5, 4, 9, 25 ou 50 mg de semaglutido.
- Os outros componentes são salcaprozato de sódio, estearato de magnésio. Ver também a secção 2, 'Rybelsus contém sódio'.

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

Os comprimidos Rybelsus 1,5 mg são brancos a amarelo-claros e redondos (6,5 mm de diâmetro).

Apresentam a gravação '1,5' numa das faces e 'novo' na face oposta.

Os comprimidos Rybelsus 4 mg são brancos a amarelo-claros e redondos (6,5 mm de diâmetro).

Apresentam a gravação '4' numa das faces e 'novo' na face oposta.

Os comprimidos Rybelsus 9 mg são brancos a amarelo-claros e redondos (6,5 mm de diâmetro).

Apresentam a gravação '9' numa das faces e 'novo' na face oposta.

Os comprimidos Rybelsus 25 mg são brancos a amarelo-claros e de forma oval (6,8 mm x 12 mm).

Apresentam a gravação '25' numa das faces e 'novo' na face oposta.

Os comprimidos Rybelsus 50 mg são brancos a amarelo-claros e de forma oval (6,8 mm x 12 mm). Apresentam a gravação '50' numa das faces e 'novo' na face oposta.

Os comprimidos de 1,5 mg, 4 mg, 9 mg, 25 mg e 50 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.

**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: <https://www.ema.europa.eu>



## **Folheto informativo: Informação para o doente**

**Rybelsus 3 mg comprimidos**  
**Rybelsus 7 mg comprimidos**  
**Rybelsus 14 mg comprimidos**  
**Rybelsus 25 mg comprimidos**  
**Rybelsus 50 mg comprimidos**  
semaglutido

**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 idade igual ou superior a 18 anos) 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 no sangue. 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.

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

#### 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 à absorção baixa, causada pela variabilidade na absorção e biodisponibilidade absoluta baixa. Deve seguir as informações na secção 3 sobre como atingir o efeito esperado de semaglutido.

#### Alterações súbitas na sua visão

Se notar uma perda súbita de visão ou um agravamento rápido da visão durante o tratamento com este medicamento, contacte imediatamente o seu médico para obter aconselhamento. Isto pode ser causado por um efeito indesejável muito raro chamado neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica

(NOIAN) (Ver secção 4: Efeitos indesejáveis graves). O seu médico poderá encaminhá-lo para um exame oftalmológico e poderá ser necessário interromper o tratamento com este medicamento.

### **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, tem de utilizar contraceptivos enquanto estiver a 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. O medicamento passa para o leite materno, e não se sabe como afeta o seu bebé.

### **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. Não conduza ou utilize 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 um comprimido de 7 mg uma vez por dia.
- O seu médico irá dar-lhe instruções para manter a sua dose durante, pelo menos, um mês, antes de aumentar a sua dose.
- O seu médico poderá aumentar gradualmente a sua dose para um comprimido de 14 mg, 25 mg ou 50 mg uma vez por dia, caso seja necessário.
- 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.
- O tratamento com Rybelsus deve consistir sempre na toma de um comprimido por dia. Não deve tomar dois comprimidos para obter o efeito de uma dose superior.

#### Tomar este medicamento

- Tome o seu comprimido de Rybelsus com o estômago vazio, após um período de jejum recomendado de, pelo menos, 8 horas.
- 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 comer, beber ou 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 1000 pessoas)

- reações alérgicas graves (reações anafiláticas). Deve procurar ajuda médica imediatamente e informar o seu médico de imediato 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.

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

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

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

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

### **Outros efeitos indesejáveis**

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

- nível baixo 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.
- sensação de má disposição (náuseas) - este sintoma normalmente desaparece com o tempo.
- diarreia - este sintoma normalmente desaparece com o tempo.

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 se sentir estes sinais de aviso.

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

- nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia), quando este medicamento é utilizado com medicamentos antidiabéticos orais que não os que contêm uma sulfonilureia ou insulina
- perda de apetite
- sensação de tonturas
- sentir-se doente (vômitos) - isto geralmente desaparece com o tempo e pode acontecer com mais frequência quando a sua dose é aumentada para 25 mg e 50 mg
- dor de estômago
- inchaço do estômago
- prisão de ventre
- mal-estar no estômago ou indigestão
- estômago inflamado ('gastrite') - os sinais incluem dor de estômago, sensação de má disposição (náuseas) ou sentir-se doente (vômitos)
- refluxo ou azia - também chamado de 'doença do refluxo gastroesofágico'
- gases (flatulência)
- fadiga
- aumento das enzimas pancreáticas (como a lipase e a amilase) verificado nos resultados de análises sanguíneas
- alteração da sensibilidade da pele - isto geralmente desaparece com o tempo e pode acontecer com 25 mg e 50 mg
- dor de cabeça.

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

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

### **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, 14, 25 ou 50 mg de semaglutido.
- Os outros componentes nos comprimidos de 3 mg, 7 mg e 14 mg são salcaprozato de sódio, povidona K90, celulose microcristalina, estearato de magnésio. Ver também a secção 2 'Rybelsus contém sódio'.
- Os outros componentes nos comprimidos de 25 mg e 50 mg são salcaprozato de sódio e estearato de magnésio. Ver também a secção 2 'Rybelsus contém sódio'.

### **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 Rybelsus 25 mg são brancos a amarelo-claros, de forma oval (6,8 mm x 12 mm). Apresentam a gravação '25' numa das faces e 'novo' na face oposta.

Os comprimidos Rybelsus 50 mg são brancos a amarelo-claros, de forma oval (6,8 mm x 12 mm). Apresentam a gravação '50' numa das faces e 'novo' na face oposta.

Os comprimidos de 3 mg, 7 mg, 14 mg, 25 mg e 50 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.

**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: <https://www.ema.europa.eu/>