Rybelsus®

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

COMPRIMIDO

3 mg, 7 mg e 14 mg

Rybelsus®
semaglutida

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Rybelsus®
semaglutida

APRESENTAÇÕES
Rybelsus® 3 mg: comprimidos contendo 3 mg de semaglutida cada em embalagens com 30 comprimidos.
Rybelsus® 7 mg: comprimidos contendo 7 mg de semaglutida cada em embalagens com 30 comprimidos.
Rybelsus® 14 mg: comprimidos contendo 14 mg de semaglutida cada em embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Rybelsus® 3 mg:
Cada comprimido contém 3 mg de semaglutida.
Excipientes: salcaprozato de sódio, povidona, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

Rybelsus® 7 mg:
Cada comprimido contém 7 mg de semaglutida.
Excipientes: salcaprozato de sódio, povidona, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

Rybelsus® 14 mg:
Cada comprimido contém 14 mg de semaglutida.
Excipientes: salcaprozato de sódio, povidona, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

A semaglutida é um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon 1 humano (GLP-1) produzido em células *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de DNA recombinante.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Rybelsus® é indicado para o tratamento de adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlado, para melhora do controle glicêmico, como adjuvante a dieta e exercício:

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

Para informações sobre os resultados de estudos relacionados às associações, efeitos sobre o controle glicêmico, eventos cardiovasculares e as populações estudadas, vide item “2. Resultados de Eficácia”.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia e segurança de Rybelsus® foram avaliadas em oito estudos clínicos globais de fase 3a controlados e randomizados. Em sete estudos, o objetivo primário foi a avaliação da eficácia glicêmica; em um estudo, o objetivo primário foi a avaliação dos desfechos cardiovasculares.
Os estudos incluíram 8.842 pacientes randomizados com diabetes *mellitus* tipo 2 (5.169 tratados com Rybelsus®), incluindo 1.165 pacientes com insuficiência renal moderada. Os pacientes tinham idade média de 61 anos (faixa de 18 a 92 anos), com 40% dos pacientes ≥ 65 anos e 8% ≥ 75 anos. A eficácia de Rybelsus® foi comparada com placebo ou controles ativos (sitagliptina, empagliflozina e liraglutida).

A eficácia de Rybelsus® não foi afetada pela idade, sexo, raça, etnia, peso corporal, IMC (Índice de Massa Corporal), duração do diabetes, doença gastrointestinal superior e nível de função renal no período basal.

PIONEER 1 - Monoterapia
Em um estudo clínico duplo-cego de 26 semanas, 703 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 não controlados com dieta e exercício foram randomizados para Rybelsus® 3 mg, Rybelsus® 7 mg, Rybelsus® 14 mg ou placebo uma vez ao dia.

Tabela 1. Resultados de um estudo em monoterapia de 26 semanas comparando Rybelsus® com placebo (PIONEER 1)

	Rybelsus® 7 mg	**Rybelsus® 14 mg**	**Placebo**
Conjunto completo de análise (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Período basal	8,0	8,0	7,9
Alteração em relação ao período basal[1]	-1,2	-1,4	-0,3
Diferença do placebo[1] [IC de 95%]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7,0%	69[§]	77[§]	31
GPJ (mg/dL)			
Período basal	161,9	158,1	160,0
Alteração em relação ao período basal[1]	-27,9	-32,9	-3,2
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-24,6[-35,1; -14,2][§]	-29,6[-38,3; -21,0][§]	-
Peso corporal (kg)			
Período basal	89,0	88,1	88,6
Alteração em relação ao período basal[1]	-2,3	-3,7	-1,4
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-0,9 [-1,9; -0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5][*]	-

[1] Independentemente da descontinuação do tratamento ou início da medicação de resgate (modelo de mistura padrão usando imputação múltipla). *p<0,001 (2-lados não ajustados) para superioridade, controlado para multiplicidade.
§ p<0,05, não controlado para multiplicidade; para pacientes atingindo HbA_{1c} < 7,0%, o valor p é relacionado a razão de risco.
GPJ: Glicemia Plasmática de Jejum
IC: Intervalo de Confiança

PIONEER 2 - Rybelsus® vs. empagliflozina, ambos em associação com metformina
Em um estudo aberto de 52 semanas, 822 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram randomizados para Rybelsus® 14 mg uma vez ao dia ou empagliflozina 25 mg uma vez ao dia, ambos em associação com metformina.

Tabela 2. Resultados de um estudo de 52 semanas comparando Rybelsus® com empagliflozina (PIONEER 2)

	Rybelsus® 14 mg	**empagliflozina 25 mg**
Conjunto completo de análise (N)	411	410
Semana 26		
HbA_{1c} (%)		
Período basal	8,1	8,1
Alteração em relação ao período basal[1]	-1,3	-0,9
Diferença em relação a empagliflozina[1] [IC de 95%]	-0,4 [-0,6; -0,3][*]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7,0%	67[§]	40
GPJ (mg/dL)		
Período basal	171,5	174,0
Alteração em relação ao período basal[1]	-35,9	-36,3
Diferença em relação a empagliflozina[1] [IC de 95%]	0,4 [-4,3; 5,0]	-

Peso corporal (kg)		
Período basal	91,9	91,3
Alteração em relação ao período basal[1]	-3,8	-3,7
Diferença em relação a empagliflozina[1] [IC de 95%]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Semana 52		
HbA_{1c} (%)		
Alteração em relação ao período basal[1]	-1,3	-0,9
Diferença em relação a empagliflozina[1] [IC de 95%]	-0,4 [-0,5; -0,3][§]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7,0%	66[§]	43
Peso corporal (kg)		
Alteração em relação ao período basal[1]	-3,8	-3,6
Diferença em relação a empagliflozina[1] [IC de 95%]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

[1] Independentemente da descontinuação do tratamento ou início da medicação de resgate (modelo de mistura padrão usando imputação múltipla). *p<0,001 (2-lados não ajustados) para superioridade, controlado para multiplicidade.
§ p<0,05, não controlado para multiplicidade; para pacientes atingindo HbA_{1c} < 7,0%, o valor p é relacionado a razão de risco.
GPJ: Glicemia Plasmática de Jejum
IC: Intervalo de Confiança

PIONEER 3 - Rybelsus® vs. sitagliptina, ambos em associação com metformina ou metformina com sulfonilureia
Em um estudo duplo-cego e duplo-mascarado de 78 semanas, 1.864 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram randomizados para receber Rybelsus® 3 mg, Rybelsus® 7 mg, Rybelsus® 14 mg ou sitagliptina 100 mg uma vez ao dia, todos em associação com metformina isolada ou metformina e sulfonilureia. Reduções em HbA_{1c} e peso corporal foram sustentadas durante toda a duração do estudo de 78 semanas.

Tabela 3. Resultados de um estudo de 78 semanas comparando Rybelsus® com sitagliptina (PIONEER 3)

	Rybelsus® 7 mg	**Rybelsus® 14 mg**	**sitagliptina 100 mg**
Conjunto completo de análise (N)	465	465	467
Semana 26			
HbA_{1c} (%)			
Período basal	8,4	8,3	8,3
Alteração em relação ao período basal[1]	-1,0	-1,3	-0,8
Diferença em relação a sitagliptina[1] [IC de 95%]	-0,3 [-0,4; -0,1][*]	-0,5 [-0,6; -0,4][*]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7,0%	44[§]	56[§]	32
GPJ (mg/dL)			
Período basal	170,3	167,9	171,8
Alteração em relação ao período basal[1]	-21,3	-30,5	-15,4
Diferença em relação a sitagliptina[1] [IC de 95%]	-5,9 [-11,4; -0,3][§]	-15,1 [-20,6; -9,7][§]	-
Peso corporal (kg)			
Período basal	91,3	91,2	90,9
Alteração em relação ao período basal[1]	-2,2	-3,1	-0,6
Diferença em relação a sitagliptina[1] [IC de 95%]	-1,6 [-2,0; -1,1][*]	-2,5 [-3,0; -2,0][*]	-
Semana 78			
HbA_{1c} (%)			
Alteração em relação ao período basal[1]	-0,8	-1,1	-0,7
Diferença em relação a sitagliptina[1] [IC de 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3][§]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7,0%	39[§]	45[§]	29
Peso corporal (kg)			
Alteração em relação ao período basal[1]	-2,7	-3,2	-1,0
Diferença em relação a sitagliptina[1] [IC de 95%]	-1,7 [-2,3; -1,0][§]	-2,1 [-2,8; -1,5][§]	-

[1] Independentemente da descontinuação do tratamento ou início da medicação de resgate (modelo de mistura padrão usando imputação múltipla). *p<0,001 (2-lados não ajustados) para superioridade, controlado para multiplicidade.
§ p<0,05, não controlado para multiplicidade; para pacientes atingindo HbA_{1c} < 7,0%, o valor p é relacionado a razão de risco.
GPJ: Glicemia Plasmática de Jejum
IC: Intervalo de Confiança

PIONEER 4 - Rybelsus® vs. liraglutida e placebo, todos em associação com metformina ou metformina com um inibidor de SGLT2
Em um estudo duplo-cego e duplo-mascarado de 52 semanas, 711 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram randomizados para Rybelsus® 14 mg, liraglutida 1,8 mg injeção s.c. (subcutânea) ou placebo, uma vez ao dia, todos em associação com metformina ou metformina e um inibidor de SGLT2 (cotransportador sódio-glicose 2).

Tabela 4. Resultados de um estudo de 52 semanas comparando Rybelsus® com liraglutida e placebo (PIONEER 4)

	Rybelsus® 14 mg	**liraglutida 1,8 mg**	**Placebo**
Conjunto completo de análise (N)	285	284	142
Semana 26			
HbA_{1c} (%)			
Período basal	8,0	8,0	7,9
Alteração em relação ao período basal[1]	-1,2	-1,1	0,2
Diferença em relação a liraglutida[1] [IC de 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7,0%	68[§,a]	62	14
GPJ (mg/dL)			
Período basal	167,1	167,6	166,7
Alteração em relação ao período basal[1]	-36,1	-33,6	-6,5
Diferença em relação a liraglutida[1] [IC de 95%]	-2,4 [-7,4; 2,6]	-	-
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-29,5 [-35,9; -23,1][§]	-	-
Peso corporal (kg)			
Período basal	92,9	95,5	93,2
Alteração em relação ao período basal[1]	-4,4	-3,1	-0,5
Diferença em relação a liraglutida[1] [IC de 95%]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Semana 52			
HbA_{1c} (%)			
Alteração em relação ao período basal[1]	-1,2	-0,9	-0,2
Diferença em relação a liraglutida[1] [IC de 95%]	-0,3 [-0,5; -0,1][§]	-	-
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-1,0 [-1,2; -0,8][§]	-	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7,0%	61[§,a]	55	15
Peso corporal (kg)			
Alteração em relação ao período basal[1]	-4,3	-3,0	-1,0
Diferença em relação a liraglutida[1] [IC de 95%]	-1,3 [-2,1; -0,5][§]	-	-
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-3,3 [-4,3; -2,4][§]	-	-

[1] Independentemente da descontinuação do tratamento ou início da medicação de resgate (modelo de mistura padrão usando imputação múltipla). *p<0,001 (2-lados não ajustados) para superioridade, controlado para multiplicidade.
§ p<0,05, não controlado para multiplicidade; para pacientes atingindo HbA_{1c} < 7,0%, o valor p é relacionado a razão de risco.
[a] vs placebo
GPJ: Glicemia Plasmática de Jejum
IC: Intervalo de Confiança

PIONEER 5 - Rybelsus® vs. placebo, ambos em associação com insulina basal isolada, metformina e insulina basal ou metformina e/ou sulfonilureia, em pacientes com insuficiência renal moderada
Em um estudo duplo-cego de 26 semanas, 324 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e insuficiência renal moderada TFGe (Taxa de Filtração Glomerular estimada) eGFR (do inglês *estimated Glomerular Filtration Rate*) 30-59 mL/min/1,73 m^2 foram randomizados para Rybelsus® 14 mg ou placebo uma vez ao dia. O produto do estudo foi adicionado ao regime antidiabético estável pré-estudo do paciente.

Tabela 5. Resultados de um estudo de 26 semanas comparando Rybelsus® com placebo em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e insuficiência renal moderada (PIONEER 5)

	Rybelsus® 14 mg	**Placebo**
Conjunto completo de análise (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Período basal	8,0	7,9
Alteração em relação ao período basal[1]	-1,0	-0,2
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7,0%[2]	58§	23
GPJ (mg/dL)		
Período basal	163,6	163,5
Alteração em relação ao período basal[1]	-27,7	-6,6
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-21,1 [-30,6; -11,7]§	-
Peso corporal (kg)		
Período basal	91,3	90,4
Alteração em relação ao período basal[1]	-3,4	-0,9
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

[1] Independentemente da descontinuação do tratamento ou início da medicação de resgate (modelo de mistura padrão usando imputação múltipla).
*p<0,001 (2-lados não ajustados) para superioridade, controlado para multiplicidade.
§ p<0,05, não controlado para multiplicidade; para pacientes atingindo HbA_{1c} < 7,0%, o valor p é relacionado a razão de risco.
GPJ: Glicemia Plasmática de Jejum
IC: Intervalo de Confiança

PIONEER 7 - Rybelsus® vs. sitagliptina, ambos em associação com metformina, inibidores de SGLT2, sulfonilureia ou tiazolidinedionas - estudo de ajuste de dose flexível
Em um estudo aberto de 52 semanas, 504 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram randomizados para Rybelsus® (ajuste de dose flexível de 3 mg, 7 mg e 14 mg uma vez ao dia) ou sitagliptina 100 mg uma vez ao dia, todos em associação com 1-2 antidiabéticos orais (metformina, inibidores de SGLT2, sulfonilureia ou tiazolidinedionas). A dose de Rybelsus® foi ajustada a cada 8 semanas com base na resposta glicêmica e tolerância do paciente. A dose de 100 mg de sitagliptina foi fixa. A eficácia e segurança de Rybelsus® foram avaliadas na semana 52.
Na semana 52, a proporção de pacientes em tratamento com Rybelsus® 3 mg, 7 mg e 14 mg foi de 10%, 30% e 60%, respectivamente.

Tabela 6. Resultados de um estudo de 52 semanas de ajuste de dose flexível comparando Rybelsus® com sitagliptina (PIONEER 7)

	Rybelsus® dose flexível	**sitagliptina 100 mg**
Conjunto completo de análise (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Período basal	8,3	8,3
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7,0%[1]	58*	25
Peso corporal (kg)		

Período basal	88,9	88,4
Alteração em relação ao período basal[1]	-2,6	-0,7
Diferença em relação a sitagliptina[1] [IC de 95%]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

[1] Independentemente da descontinuação do tratamento (16,6% dos pacientes com Rybelsus® dose flexível e 9,2% com sitagliptina, em que 8,7% e 4,0%, respectivamente, foram devido à eventos adversos) ou início da medicação de resgate (modelo de mistura padrão usando imputação múltipla).
*p<0,001 (2-lados não ajustados) para superioridade, controlado para multiplicidade (para pacientes atingindo HbA_{1c} < 7,0%, o valor p é relacionado a razão de risco).
IC: Intervalo de Confiança

PIONEER 8 - Rybelsus® vs. placebo, ambos em associação com insulina com ou sem metformina
Em um estudo duplo-cego de 52 semanas, 731 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlado com insulina (basal, basal/*bolus* ou pré-mistura) com ou sem metformina foram randomizados para Rybelsus® 3 mg, Rybelsus® 7 mg, Rybelsus® 14 mg ou placebo uma vez ao dia.

Tabela 7. Resultados de um estudo de 52 semanas comparando Rybelsus® com placebo em associação com insulina (PIONEER 8)

	Rybelsus® 7 mg	**Rybelsus® 14 mg**	**Placebo**
Conjunto completo de análise (N)	182	181	184
Semana 26 (dose de insulina limitada ao nível no período basal)			
HbA_{1c} (%)			
Período basal	8,2	8,2	8,2
Alteração em relação ao período basal[1]	-0,9	-1,3	-0,1
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7,0%	43§	58§	7
GPJ (mg/dL)			
Período basal	153,3	150,1	149,5
Alteração em relação ao período basal[1]	-19,5	-24,2	5,3
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-24,8 [-34,8; -14,9]§	-29,5 [-39,5; -19,5]§	-
Peso corporal (kg)			
Período basal	87,1	84,6	86,0
Alteração em relação ao período basal[1]	-2,4	-3,7	-0,4
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Semana 52 (dose ilimitada de insulina)+			
HbA_{1c} (%)			
Alteração em relação ao período basal[1]	-0,8	-1,2	-0,2
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-0,6 [-0,8; -0,4]§	-0,9 [-1,1; -0,7]§	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7,0%	40§	54§	9
Peso corporal (kg)			
Alteração em relação ao período basal[1]	-2,0	-3,7	0,5
Diferença em relação ao placebo[1] [IC de 95%]	-2,5 [-3,6; -1,4]§	-4,3 [-5,3; -3,2]§	-

[1] Independentemente da descontinuação do tratamento ou início da medicação de resgate (modelo de mistura padrão usando imputação múltipla).
*p<0,001 (2-lados não ajustados) para superioridade, controlado para multiplicidade.
§ p<0,05, não controlado para multiplicidade; para pacientes atingindo HbA_{1c} < 7,0%, o valor p é relacionado a razão de risco.
[+] A dose diária total de insulina foi estatisticamente menor com a semaglutida do que com o placebo na semana 52.
GPJ: Glicemia Plasmática de Jejum
IC: Intervalo de Confiança

- **Avaliação Cardiovascular**

PIONEER 6
Em um estudo duplo-cego, 3.183 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e alto risco cardiovascular foram randomizados para Rybelsus® 14 mg uma vez ao dia ou placebo, em adição ao tratamento padrão. O período mediano de observação foi de 16 meses.
O desfecho primário foi o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de um evento MACE (evento adverso cardiovascular maior, do inglês *Major Adverse Cardiovascular Event*): morte cardiovascular, infarto do miocárdio não-fatal ou acidente vascular cerebral não-fatal.
Pacientes elegíveis para entrar no estudo tinham: 50 anos de idade ou mais e doença cardiovascular e/ou doença renal crônica estabelecida, ou 60 anos de idade ou mais com fatores de risco cardiovascular apenas. No total, 1.797 pacientes (56,5%) apresentavam doença cardiovascular estabelecida sem doença renal crônica, 354 (11,1%) tinham apenas doença renal crônica e 544 (17,1%) tinham doença cardiovascular e doença renal. 488 pacientes (15,3%) tinham apenas fatores de risco cardiovascular. A idade média no período basal foi de 66 anos e 68% dos pacientes eram homens. A duração média do diabetes foi de 14,9 anos e a média do IMC foi de 32,3 kg/m^2. O histórico médico incluiu acidente vascular cerebral (11,7%) e infarto do miocárdio (36,1%).
O número total do primeiro desfecho de MACE foi 137: 61 (3,8%) com Rybelsus® e 76 (4,8%) com placebo. A análise do tempo até o primeiro MACE resultou em uma razão de risco de 0,79 [0,57; 1,11] IC de 95%.

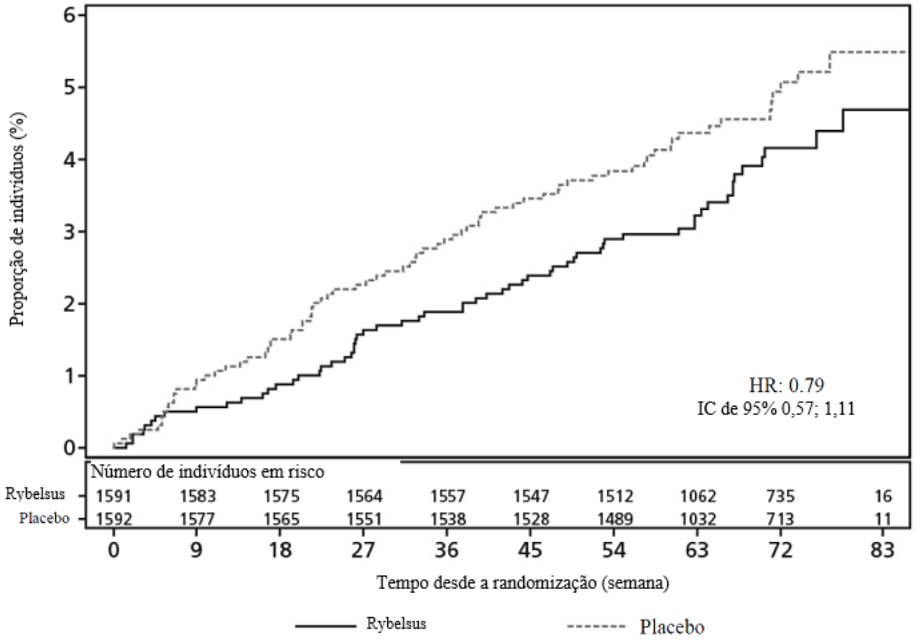
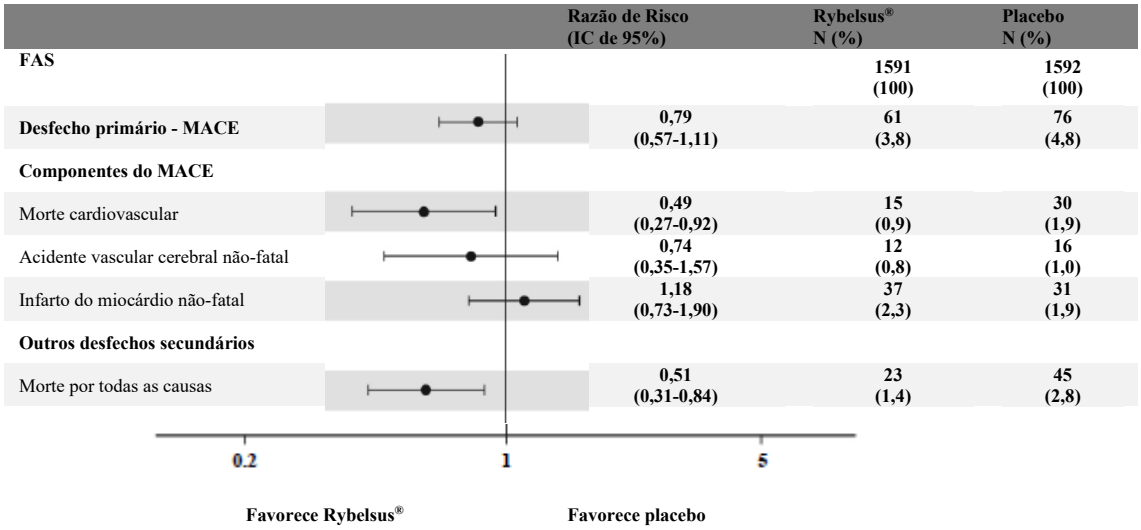


Gráfico de incidência cumulativa do desfecho primário (um composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não-fatal ou acidente vascular cerebral não-fatal) com morte não-cardiovascular como risco competitivo.
Abreviações: IC: Intervalo de confiança, HR: razão de risco (do inglês, *hazard ratio*)

Figura 1. Incidência cumulativa do tempo até a primeira ocorrência de MACE no PIONEER 6

O efeito do tratamento para o desfecho primário composto e seus componentes no estudo PIONEER 6 é apresentado na Figura 2.



Abreviações: FAS: conjunto de análise completa (do inglês, *Full Analysis Set*)

Figura 2. Efeito do tratamento para o desfecho primário composto, seus componentes e morte por todas as causas (PIONEER 6)

- **Peso corporal**

Ao final do tratamento, 27-45% dos pacientes alcançaram uma perda de peso ≥5% e 6-16% atingiram uma perda de peso ≥10% com Rybelsus®, em comparação com 12-39% e 2-8%, respectivamente, com os comparadores ativos.

- **Pressão arterial**

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

Referências:

1. Aroda VR et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019 Sep;42(9):1724-1732.
2. Rodbard HW et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. Diabetes Care Dec 2019, 42 (12) 2272-2281; DOI: 10.2337/dc19-0883
3. Rosenstock J et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea. The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(15):1466-1480. DOI:10.1001/jama.2019.
4. Pratley R et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet 2019; 394: 39–50
5. Mosenzon O et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Jul;7(7):515-527.
6. Pieber TP et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Jul;7(7):528-539.
7. Zinman B et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. Diabetes Care. 2019 Dec;42(12):2262-2271. DOI: 10.2337/dc19-0898
8. Husain M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381:841-851 DOI: 10.1056/NEJMoa1901118

9. Marso SP et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375: 1834–1844

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- **Propriedades Farmacodinâmicas**

Mecanismo de ação
A semaglutida é um análogo de GLP-1 com 94% de homologia sequencial ao GLP-1 humano. A semaglutida age como um agonista do receptor de GLP-1 que se liga seletivamente e ativa o receptor de GLP-1, o alvo do GLP-1 endógeno. O GLP-1 é um hormônio fisiológico que possui múltiplas ações na regulação da glicose e do apetite, e no sistema cardiovascular. A ação na glicemia e os efeitos no apetite são especificamente mediados via receptores de GLP-1 no pâncreas e no cérebro.
A semaglutida reduz a glicemia de forma glicose-dependente, estimulando a secreção de insulina e diminuindo a secreção de glucagon quando a glicemia está alta. O mecanismo de redução da glicemia também envolve um pequeno atraso no esvaziamento gástrico na fase pós-prandial precoce. Durante a hipoglicemia, a semaglutida diminui a secreção de insulina e não prejudica a secreção de glucagon. O mecanismo de semaglutida é independente da via de administração.
A semaglutida reduz o peso corporal e a massa corporal adiposa através da baixa ingestão energética, envolvendo uma redução do apetite de maneira geral. Além disso, a semaglutida reduz a preferência por alimentos com alto teor de gordura.
Os receptores de GLP-1 são expressos no coração, vasculatura, sistema imunológico e rins. A semaglutida tem um efeito benéfico nos lipídios plasmáticos, reduz a pressão arterial sistólica e reduz a inflamação nos estudos clínicos. Em estudos com animais, a semaglutida atenua o desenvolvimento da aterosclerose pela prevenção da progressão da placa aórtica e redução da inflamação na placa.

Efeitos farmacodinâmicos
Todas as avaliações farmacodinâmicas descritas abaixo foram realizadas com semaglutida administrada via oral após 12 semanas de tratamento.

- Glicose em jejum e pós-prandial
A semaglutida reduz as concentrações de glicose em jejum e pós-prandial. Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, o tratamento com semaglutida resultou em redução relativa em comparação com placebo de 22% [13;30] da glicemia em jejum e de 29% [19;37] da glicemia pós-prandial.

- Secreção de glucagon
A semaglutida reduz as concentrações de glucagon pós-prandiais. Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, a semaglutida resultou nas seguintes reduções relativas de glucagon em comparação com placebo: resposta do glucagon pós-prandial de 29% [15;41].

- Esvaziamento gástrico
A semaglutida causa um pequeno atraso no esvaziamento gástrico pós-prandial precoce, com exposição ao paracetamol ($AUC_{0\text{-}1h}$) de 31 % [13;46] menor na primeira hora após a refeição, reduzindo assim a taxa à qual a glicose aparece na circulação pós-prandial.

- Lipídios em jejum e pós-prandial
A semaglutida, em comparação com o placebo, diminuiu as concentrações de triglicerídeos em jejum e colesterol VLDL (do inglês, *very-low-density lipoproteins*) em 19% [8;28] e 20% [5;33], respectivamente. A resposta pós-prandial de triglicerídeos e colesterol VLDL a uma refeição rica em gordura foi reduzida em 24% [9;36] e 21% [7;32], respectivamente. Houve redução de ApoB48 tanto em jejum quanto pós-prandial em 25% [2;43] e 30% [15;43] respectivamente.

- **Propriedades Farmacocinéticas**

Absorção
A semaglutida administrada por via oral tem uma baixa biodisponibilidade absoluta e uma absorção variável. A administração diária de acordo com a posologia recomendada em combinação com uma meia-vida longa reduz a flutuação diária da exposição.
A farmacocinética da semaglutida foi extensivamente caracterizada em indivíduos saudáveis e em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Após administração oral, a concentração plasmática máxima de semaglutida ocorreu 1 hora após a dose. A exposição no estado de equilíbrio foi alcançada após 4-5 semanas de administração uma vez ao dia. Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, as concentrações médias no estado de equilíbrio foram aproximadamente 6,7 nmol/L e 14,6 nmol/L com Rybelsus® 7 mg e 14 mg, respectivamente; com 90% dos pacientes tratados com semaglutida 7 mg tendo uma concentração média entre 1,7 e 22,7 nmol/L e 90% dos pacientes tratados com semaglutida 14 mg tendo uma concentração média entre 3,7 e 41,3 nmol/L. A exposição sistêmica de semaglutida aumentou de modo proporcional à dose.
Baseado em dados *in vitro*, o salcaprozato de sódio facilitou a absorção da semaglutida. A absorção da semaglutida ocorre predominantemente no estômago.
A biodisponibilidade absoluta estimada de semaglutida é de aproximadamente 1% após administração oral.
A variabilidade na absorção entre os pacientes foi alta (o coeficiente de absorção foi aproximadamente 100%). A estimativa da variabilidade intra-paciente na biodisponibilidade não foi confiável.
A absorção de semaglutida é diminuída se ingerida com alimentos ou grandes volumes de água. Um período de jejum mais longo após a administração resulta em maior absorção.

Distribuição
O volume absoluto estimado de distribuição é de aproximadamente 8 L em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. A semaglutida liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas (> 99%).

Biotransformação
A semaglutida é metabolizada através da clivagem proteolítica da cadeia principal do peptídeo e da beta-oxidação sequencial da cadeia lateral do ácido graxo. Espera-se que a enzima endopeptidase neutra (NEP) esteja envolvida no metabolismo da semaglutida.

Eliminação
As principais vias de excreção do material relacionado à semaglutida são urina e fezes. Aproximadamente 3% da dose absorvida é excretada como semaglutida intacta através da urina.
Com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 1 semana, a semaglutida estará presente na circulação durante cerca de 5 semanas após a última dose. O *clearance* de semaglutida em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 é de aproximadamente 0,04 L/h.

Alternando entre a administração oral e subcutânea (s.c.)
O efeito de alternar entre a administração de semaglutida via oral e s.c. não pode ser facilmente previsto devido à alta variabilidade farmacocinética da semaglutida oral. A exposição após 14 mg de semaglutida oral uma vez ao dia é comparável a semaglutida s.c. 0,5 mg uma vez por semana. Uma dose oral equivalente a 1,0 mg de semagltuida s.c. não foi estabelecida.

Populações especiais
- Idosos

A idade não teve efeito sobre a farmacocinética da semaglutida com base em dados de estudos clínicos, que estudaram pacientes com até 92 anos de idade.
- Sexo

O sexo não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética da semaglutida.
- Raça e etnia

Raça (branca, negra, asiática) e etnia (hispânica, não-hispânica) não tiveram efeito sobre a farmacocinética da semaglutida.
- Peso corporal

O peso corporal teve um efeito na exposição da semaglutida. Maior peso corporal foi associado com menor exposição. A semaglutida proporcionou uma exposição sistêmica adequada ao longo da faixa de peso corporal de 40-188 kg avaliada nos estudos clínicos.

- Insuficiência renal

A insuficiência renal não teve impacto na farmacocinética da semaglutida de maneira clinicamente relevante. A farmacocinética da semaglutida foi avaliada em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave e pacientes com doença renal terminal em diálise, em comparação com indivíduos com função renal normal, em um estudo com 10 dias consecutivos de doses de semaglutida uma vez ao dia. Isto também foi mostrado para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e insuficiência renal com base em dados de estudos de fase 3a.

- Insuficiência hepática

A insuficiência hepática não teve impacto na farmacocinética da semaglutida de maneira clinicamente relevante. A farmacocinética de semaglutida foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave, em comparação com indivíduos com função hepática normal, em um estudo com 10 dias consecutivos de doses de semaglutida uma vez ao dia.

- Doença do trato gastrointestinal superior

Doença do trato gastrointestinal superior (gastrite crônica e/ou doença do refluxo gastroesofágico) não teve impacto na farmacocinética da semaglutida de forma clinicamente relevante. A farmacocinética foi avaliada em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, com ou sem doença do trato gastrointestinal superior, com doses de semaglutida uma vez ao dia administradas durante 10 dias consecutivos. Isso também foi mostrado para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença do trato gastrointestinal superior, com base em dados de estudos de fase 3a.

- População pediátrica

A semaglutida não foi estudada em pacientes pediátricos.

- **Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.
Tumores não letais de células C da tireoide observados em roedores são um efeito da classe dos agonistas do receptor de GLP-1. Em estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos e camundongos, a semaglutida causou tumores da célula C da tireoide em exposições clinicamente relevantes. Nenhum outro tumor relacionado ao tratamento foi observado. Os tumores de células C de roedores são causados por um mecanismo não-genotóxico específico do receptor de GLP-1, para o qual os roedores são particularmente sensíveis. A relevância para humanos é considerada baixa, mas não pode ser completamente excluída.
Em estudos de fertilidade em ratos, a semaglutida não afetou o desempenho de acasalamento ou a fertilidade dos machos. Em ratas, um aumento na duração do ciclo estral e uma pequena redução no corpo lúteo (ovulações) foram observados em doses associadas à perda de peso corporal materna.
Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, a semaglutida causou embriotoxicidade abaixo das exposições clinicamente relevantes. A semaglutida causou reduções acentuadas no peso corporal materno e reduções na sobrevida e crescimento embrionário. Nos fetos, foram observadas malformações esqueléticas e viscerais importantes, incluindo efeitos em ossos longos, costelas, vértebras, cauda, vasos sanguíneos e ventrículos cerebrais. Avaliações mecanísticas indicaram que a embriotoxicidade envolvia um comprometimento mediado pelo receptor de GLP-1 do suprimento de nutrientes para o embrião através do saco vitelino de ratos. Devido às diferenças de espécies na anatomia e função do saco vitelino, e devido à falta de expressão do receptor de GLP-1 no saco vitelino de primatas não-humanos, este mecanismo é considerado como tendo relevância improvável em humanos. Porém, um efeito direto da semaglutida no feto não pode ser excluído.
Em estudos de toxicidade de desenvolvimento em coelhos e macacos *cynomolgus*, observou-se um aumento de aborto e uma incidência ligeiramente aumentada de anomalias fetais em exposições clinicamente relevantes. Os achados coincidiram com uma perda de peso corporal materna acentuada de até 16%. Não se sabe se esses efeitos estão relacionados à diminuição do consumo alimentar materno como um efeito direto do GLP-1.
O crescimento e desenvolvimento pós-natal foram avaliados em macacos *cynomolgus*. Os filhotes eram ligeiramente menores no parto, mas se recuperaram durante o período de lactação.

Em ratos jovens, a semaglutida causou retardo na maturação sexual em machos e fêmeas. Estes atrasos não tiveram impacto sobre a fertilidade e capacidade reprodutiva de ambos os sexos, ou sobre a capacidade das fêmeas de manterem a gravidez.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados em "Composição".

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rybelsus® não deve ser utilizado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética. Cetoacidose diabética foi relatada em pacientes insulino-dependentes que tiveram rápida descontinuação ou redução da dose de insulina quando o tratamento com um agonista do receptor de GLP-1 foi iniciado (vide item "8. Posologia e Modo de usar").

Não há experiência terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classe IV da *New York Heart Association* (NYHA) e, portanto, a semaglutida não é recomendada nesses pacientes.

Não há experiência terapêutica com semaglutida em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.

Tumores não-letais de células C da tireoide observados em roedores são um efeito de classe para os agonistas do receptor de GLP-1. Em estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos e camundongos, a semaglutida causou tumores da célula C da tireoide em exposições clinicamente relevantes. Nenhum outro tumor relacionado ao tratamento foi observado. Os tumores de células C de roedores são causados por um mecanismo não-genotóxico, específico do receptor de GLP-1, para o qual os roedores são particularmente sensíveis. A relevância para os seres humanos é considerada baixa, mas não pode ser completamente excluída. Portanto, Rybelsus® deve ser usado com cautela em pacientes com história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) ou em pacientes com Síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (NEM 2).

- Aspiração associada à anestesia geral ou sedação profunda

Casos de aspiração pulmonar foram relatados em pacientes que fazem uso de agonistas do receptor GLP-1 durante anestesia geral ou sedação profunda. Portanto, o aumento do risco de conteúdo gástrico residual devido ao atraso no esvaziamento gástrico (vide item "9. Reações Adversas") deve ser considerado antes de realizar procedimentos com anestesia geral ou sedação profunda.

- Efeitos gastrointestinais e desidratação

O uso de agonistas do receptor de GLP-1 pode estar associado a reações adversas gastrointestinais que podem causar desidratação, que em casos raros podem levar à deterioração da função renal (vide item "9. Reações Adversas"). Os pacientes tratados com semaglutida devem ser advertidos sobre o risco potencial de desidratação relacionado aos efeitos gastrointestinais e se precaver para evitar a perda de fluidos.

- Pancreatite aguda

A pancreatite aguda foi observada com o uso de agonistas do receptor de GLP-1. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Rybelsus® deve ser descontinuado; se confirmada, Rybelsus® não deve ser reiniciado. Recomenda-se precaução em pacientes com histórico de pancreatite.

- Hipoglicemia

Os pacientes tratados com Rybelsus® em associação com uma sulfonilureia ou insulina podem apresentar um risco aumentado de hipoglicemia (vide item "9.

Reações Adversas”). O risco de hipoglicemia pode ser diminuído pela redução da dose de sulfonilureia ou insulina ao iniciar o tratamento com Rybelsus® (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

- Retinopatia diabética

Em pacientes com retinopatia diabética tratados com insulina e semaglutida s.c., um risco aumentado de desenvolver complicações relacionadas a retinopatia diabética foi observado. Este risco não pode ser excluído para a administração da semaglutida via oral (vide item “9. Reações Adversas”). Recomenda-se precaução ao usar semaglutida em pacientes com retinopatia diabética. Esses pacientes devem ser monitorados de perto e tratados de acordo com as diretrizes clínicas. A melhora rápida no controle glicêmico tem sido associada a um agravamento temporário da retinopatia diabética, mas outros mecanismos não podem ser excluídos. O controle glicêmico em longo prazo diminui o risco de retinopatia diabética.

- Resposta ao tratamento

Recomenda-se seguir o regime posológico para um efeito ideal da semaglutida. Se a resposta ao tratamento for menor do que a esperada, o médico prescritor deve estar ciente de que a absorção da semaglutida é altamente variável e pode ser mínima (2-4% não terão exposição alguma), e que a biodisponibilidade absoluta da semaglutida é baixa.

- Teor de sódio

Este medicamento contém 23 mg de sódio por comprimido, equivalente a 1% da dose diária máxima recomendada pela OMS (Organização Mundial da Saúde) de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém 23 mg de sódio por comprimido, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Fertilidade, gravidez e amamentação

- Mulheres em idade fértil

Recomenda-se que as mulheres em idade fértil usem contraceptivos quando tratadas com semaglutida.

- Fertilidade

O efeito da semaglutida na fertilidade em humanos é desconhecido. A semaglutida não afetou a fertilidade masculina em ratos. Em ratas, observou-se um aumento da duração do ciclo estral e uma pequena redução no número de ovulações com doses associadas à perda de peso corporal materno (vide “Dados de segurança pré-clínica” no item “3. Características Farmacológicas”).

- Gravidez

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide “Dados de segurança pré-clínica” no item “3. Características Farmacológicas”). Existem dados limitados sobre a utilização de semaglutida por mulheres grávidas. Portanto, Rybelsus® não deve ser usado durante a gravidez. Se uma paciente desejar engravidar ou ocorrer uma gravidez, Rybelsus® deve ser descontinuado.
Rybelsus® deve ser descontinuado pelo menos 2 meses antes de uma gravidez planejada devido à sua longa meia-vida (vide “Propriedades Farmacocinéticas” no item “3. Características Farmacológicas”).

- Amamentação

Em ratas lactantes, semaglutida, salcaprozato de sódio e/ou seus metabólitos foram excretados no leite. Como o risco para crianças lactentes não pode ser excluído, Rybelsus® não deve ser usado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez: C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: o uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas
Rybelsus® tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. No entanto, pode ocorrer tontura principalmente durante o aumento da dose. A condução de veículos ou utilização de máquinas deve ser realizado com cuidado caso ocorra tontura.

Quando utilizado em associação com uma sulfonilureia ou insulina, os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar hipoglicemia durante a condução de veículos e utilização de máquinas (vide "Hipoglicemia" no item "5. Advertências e Precauções").

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A semaglutida retarda o esvaziamento gástrico, o que pode influenciar a absorção de outros medicamentos orais.

Efeitos de Rybelsus® sobre outros medicamentos:
Tiroxina
A exposição total (AUC) da tiroxina (ajustada para os níveis endógenos) aumentou em 33% após a administração de uma dose única de levotiroxina. A exposição máxima (C_{max}) não foi alterada. O monitoramento dos parâmetros tiroidianos deve ser considerado ao tratar pacientes com semaglutida concomitantemente com levotiroxina.
Varfarina e outros derivados cumarínicos
A semaglutida não alterou a AUC ou C_{max} de R- e S-varfarina após administração de uma dose única de varfarina, e os efeitos farmacodinâmicos medidos através da INR (do inglês *International Normalise Ratio*) não foram afetados de forma clinicamente relevante. Entretanto, foram relatados casos de diminuição da INR durante o uso concomitante de acenocumarol e semaglutida. Após início do tratamento com semaglutida em pacientes em uso de varfarina ou outros derivados cumarínicos, o monitoramento frequente da INR é recomendado.
Rosuvastatina
A AUC da rosuvastatina aumentou em 41% [IC 90%: 24;60] quando co-administrada com semaglutida. Baseado no amplo índice terapêutico da rosuvastatina, a magnitude das mudanças na exposição não foi considerada clinicamente relevante.
Digoxina, contraceptivos orais, metformina, furosemida
Não foram observadas alterações clinicamente relevantes na AUC ou C_{max} da digoxina, contraceptivos orais (contendo etinilestradiol e levonorgestrel), metformina ou furosemida quando administrados concomitantemente com semaglutida. Interações com medicamentos com baixa biodisponibilidade (F:1%) não foram avaliadas.

Efeitos de outros medicamentos na semaglutida
Omeprazol
Não foi observada alteração clinicamente relevante na AUC ou C_{max} de semaglutida quando administrada com omeprazol.

Em um estudo investigando a farmacocinética da semaglutida co-administrada com 5 outros comprimidos, a AUC da semaglutida diminuiu em 34% e C_{max} em 32%. Isso sugere que a presença de diversos comprimidos no estômago influencia a absorção da semaglutida se co-administrada ao mesmo tempo. Após a administração da semaglutida, os pacientes devem aguardar 30 minutos para ingerir outros medicamentos via oral (vide item "8. Posologia e Modo de Usar").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 °C). Mantenha no blíster original para proteger da luz e umidade. Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses para a apresentação de 3 mg e de 30 meses para as apresentações de 7 mg e 14 mg.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A data de validade é indicada no blíster e no cartucho do medicamento e se refere ao último dia do mês indicado.

Rybelsus® 3 mg: comprimido branco a amarelo claro, de formato oval (7,5 mm x 13,5 mm), com a gravação "3" de um lado e "novo" do outro.
Rybelsus® 7 mg: comprimido branco a amarelo claro, de formato oval (7,5 mm x 13,5 mm), com a gravação "7" de um lado e "novo" do outro.
Rybelsus® 14 mg: comprimido branco a amarelo claro, de formato oval (7,5 mm x 13,5 mm), com a gravação "14" de um lado e "novo" do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração
Rybelsus® é um comprimido para uso oral uma vez ao dia.

- Rybelsus® deve ser administrado em jejum, preferencialmente a primeira ingestão pela manhã (antes do café da manhã).
- Rybelsus® deve ser engolido inteiro com um pouco de água (até meio copo de água equivalente a120 mL). O comprimido não deve ser partido, esmagado ou mastigado, já que não se sabe se isso impacta a absorção da semaglutida.
- Deve-se esperar pelo menos 30 minutos antes de comer ou beber ou para tomar outros medicamentos orais. Esperar menos de 30 minutos pode diminuir a absorção da semaglutida (vide item "6. Interações medicamentosas" e "Propriedades Farmacocinéticas" em "3. Características farmacológicas").

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Posologia
A dose inicial de Rybelsus® é de 3 mg uma vez ao dia por um mês. Após um mês, a dose deve ser aumentada para uma dose de manutenção de 7 mg uma vez ao dia. Após pelo menos um mês com uma dose de 7 mg uma vez ao dia, a dose pode ser aumentada para uma dose de manutenção de 14 mg uma vez ao dia, para controle glicêmico adicional.
A dose máxima diária recomendada de semaglutida é 14 mg. Não é recomendada a ingestão de dois comprimidos de 7 mg para obter o efeito de uma dose de 14 mg. Cada dosagem possui a mesma quantidade de SNAC e não foi estudado se a ingestão em dobro desse componente afeta a absorção de semaglutida.
Para informações sobre alternar entre semaglutida oral e subcutânea (s.c.), vide "Propriedades Farmacocinéticas" no item "3. Características farmacológicas".
Quando Rybelsus® é usado em associação com metformina e/ou um inibidor de cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) ou tiazolidinediona, a dose atual de metformina e/ou iSGLT2 ou tiazolidinediona pode ser mantida.

Quando Rybelsus® é usado em associação com uma sulfonilureia ou insulina, uma redução na dose de sulfonilureia ou insulina pode ser considerada para reduzir o risco de hipoglicemia (vide itens "5. Advertências e Precauções" e "9. Reações Adversas").

O automonitamento da glicemia não é necessário para ajustar a dose de semaglutida. É necessário o automonitoramento da glicemia para o ajuste de dose da sulfonilureia e insulina, principalmente quando a semaglutida é iniciada e a insulina é reduzida. Recomenda-se uma abordagem gradual da redução da insulina.

<u>Dose esquecida</u>
Caso uma dose seja esquecida, a dose perdida deve ser pulada e a próxima dose deve ser tomada no dia seguinte.

Populações especiais

- Idosos: não é necessário ajuste de dose com base na idade. A experiência terapêutica em pacientes ≥75 anos é limitada (vide "Propriedades Farmacocinéticas" no item "3. Características Farmacológicas").
- Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave. A experiência com o uso de semaglutida em pacientes com insuficiência renal grave é limitada. A semaglutida não é recomendada em pacientes com doença renal terminal (vide "Propriedades Farmacocinéticas" no item "3. Características Farmacológicas").
- Insuficiência hepática: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. A experiência com o uso de semaglutida em pacientes com insuficiência hepática grave é limitada. Cuidado deve ser tomado ao tratar estes pacientes com semaglutida (vide "Propriedades Farmacocinéticas" em "3. Características Farmacológicas").
- População pediátrica: a segurança e eficácia de Rybelsus® em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Em 10 estudos de fase 3a, 5.707 pacientes foram expostos ao Rybelsus® isolado ou em associação com outros medicamentos antidiabéticos. A duração do tratamento variou de 26 a 78 semanas. As reações adversas mais frequentemente relatadas nos estudos clínicos foram distúrbios gastrointestinais, incluindo náusea (muito comum), diarreia (muito comum) e vômito (comum).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 8 lista as reações adversas identificadas nos estudos de fase 3 (vide item "2. Resultados de eficácia") e relatórios pós mercado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. As frequências das reações adversas (exceto complicações da retinopatia diabética, vide nota de rodapé na Tabela 8) baseiam-se em um conjunto de estudos de fase 3a, excluindo-se o estudo de desfechos cardiovasculares.

As reações estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥1/10.000 a <1/1.000), muito rara (<1/10.000) e desconhecidas (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 8. Frequência de reações adversas da semaglutida oral

Classe de sistema de órgãos do MedDRA	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Desconhecida
Distúrbios do sistema imunitário			Hipersensibilidade[c]	Reação anafilática	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipoglicemia quando usado com insulina ou sulfonilureia	Hipoglicemia quando usado com outros ADOs[a] Diminuição do apetite			
Distúrbios oculares		Complicações da retinopatia diabética[b]			
Distúrbios cardíacos			Aumento da frequência cardíaca		

Distúrbios gastrointestinais	Náusea Diarreia	Vômito Dor abdominal Distensão abdominal Constipação Dispepsia Gastrite Doença do refluxo gastroesofágico Flatulência	Eructação Atraso no esvaziamento gástrico	Pancreatite aguda	Obstrução intestinal[d]
Distúrbios hepatobiliares			Colelitíase		
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração		Fadiga			
Investigações		Aumento de lipase Aumento de amilase	Perda de peso		
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura	Disgeusia		

[a)] Hipoglicemia definida como glicemia <3,0 mmol/L ou <54 mg/dL.
[b)] Complicações da retinopatia diabética são uma composição de fotocoagulação de retina, tratamento com agentes intravitrais, hemorragia vitral e cegueira relacionada ao diabetes (incomum). A frequência é baseada no estudo de desfechos cardiovasculares com semaglutida s.c., mas não pode ser excluído o risco destas complicações de retinopatia diabética também se aplicar a Rybelsus®.
[c)] Termo agrupado abrangendo também eventos adversos relacionados à hipersensibilidade, como erupção cutânea e urticária.
ADOs: antidiabéticos orais
[d)] A partir de relatos pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

- Hipoglicemia

A hipoglicemia grave foi observada principalmente quando Rybelsus® foi utilizado com uma sulfonilureia (<0,1% dos indivíduos, <0,001 eventos/paciente ano) ou insulina (1,1% dos indivíduos, 0,013 eventos/paciente ano). Poucos episódios (0,1% dos indivíduos, 0,001 eventos/paciente ano) foram observados com Rybelsus® em associação com antidiabéticos orais que não a sulfonilureia.

- Reações adversas gastrointestinais

Náusea ocorreu em 15%, diarreia em 10%, vômitos em 7% dos pacientes quando tratados com Rybelsus®. A maioria dos eventos foi de intensidade leve a moderada e de curta duração. Os eventos levaram à descontinuação do tratamento em 4% dos indivíduos. Os eventos foram relatados com maior frequência durante os primeiros meses de tratamento.

Pancreatite aguda confirmada por adjudicação foi relatada nos estudos de fase 3a, para semaglutida (<0,1%) e comparador (0,2%). No estudo de desfechos cardiovasculares, a frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação foi de 0,1% para a semaglutida e de 0,2% para o placebo (vide item "5. Advertências e precauções").

- Complicações da retinopatia diabética

Um estudo clínico de 2 anos com semaglutida s.c. investigou 3.297 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, com alto risco cardiovascular, longa duração de diabetes e glicemia mal controlada. Neste estudo, eventos adjudicados de complicações da retinopatia diabética ocorreram em mais pacientes tratados com semaglutida s.c. (3,0%) em comparação com placebo (1,8%). Isso foi observado em pacientes tratados com insulina com retinopatia diabética

conhecida. A diferença de tratamento apareceu cedo e persistiu durante todo o estudo. A avaliação sistemática da complicação da retinopatia diabética foi realizada apenas no estudo de desfechos cardiovasculares com semaglutida s.c. Em estudos clínicos com Rybelsus® com duração de até 18 meses, envolvendo 6.352 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, foram relatados eventos adversos relacionados à retinopatia diabética em proporções semelhantes em indivíduos tratados com semaglutida (4,2%) e comparadores (3,8%).

- Imunogenicidade

Consistente com as potenciais propriedades imunogênicas de medicamentos contendo proteínas ou peptídeos, os pacientes podem desenvolver anticorpos após o tratamento com semaglutida. A proporção de indivíduos com resultado positivo para anticorpos anti-semaglutida em qualquer momento após o período basal foi baixa (0,5%) e nenhum indivíduo apresentou anticorpos neutralizantes anti-semaglutida ou anticorpos anti-semaglutida com efeito neutralizante sobre o GLP-1 endógeno no final do estudo.

- Aumento da frequência cardíaca

Aumento da frequência cardíaca foi observado com agonistas do receptor de GLP-1. Nos estudos de fase 3a, foi observado um aumento médio de 0 a 4 batimentos por minuto (bpm) a partir de um estado basal, de 69 a 76 bpm em pacientes tratados com o Rybelsus®.

A notificação de suspeita de reações adversas ao medicamento é importante. Ela permite uma monitorização contínua da relação benefício / risco do medicamento. Profissionais de saúde são solicitados a reportarem qualquer suspeita de reação adversa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os efeitos da superdosagem com a semaglutida em estudos clínicos podem estar associados a distúrbios gastrointestinais. Em caso de superdosagem, deve ser iniciado um tratamento de suporte adequado aos sinais e sintomas clínicos do paciente.
Pode ser necessário um período prolongado de observação e tratamento dos sintomas, levando em consideração a meia-vida longa da semaglutida de aproximadamente 1 semana (vide "Propriedades Farmacocinéticas" no item "3. Características farmacológicas"). Não existe antídoto específico para superdose com semaglutida.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1766.0037

Produzido por:
Novo Nordisk A/S
Måløv, Dinamarca

Importado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
São José dos Pinhais/PR

Registrado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida Francisco Matarazzo, 1350
São Paulo/SP
CNPJ: 82.277.955/0001-55

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/09/2024.

Rybelsus® é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2024
Novo Nordisk A/S