

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rybelsus® comprimidos de 3 mg
Rybelsus® comprimidos de 7 mg
Rybelsus® comprimidos de 14 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rybelsus® comprimidos de 3 mg

Cada comprimido contiene 3 mg de semaglutida*.

Rybelsus® comprimidos de 7 mg

Cada comprimido contiene 7 mg de semaglutida*.

Rybelsus® comprimidos de 14 mg

Cada comprimido contiene 14 mg de semaglutida*.

*análogo humano del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) producido por tecnología de ADN recombinante en células de *Saccharomyces cerevisiae*.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido, independientemente de la dosis de semaglutida, contiene 23 mg de sodio.

Para ver la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Rybelsus® comprimidos de 3 mg

~~Comprimido ovalado de color entre blanco y amarillo claro (7,5 mm x 13,5 mm) con un "3" grabado en una cara y la palabra "novo" en la otra.~~ **De acuerdo a la últimas especificaciones de producto terminado aprobadas en el registro sanitario**

Rybelsus® comprimidos de 7 mg

~~Comprimido ovalado de color entre blanco y amarillo claro (7,5 mm x 13,5 mm) con un "7" grabado en una cara y la palabra "novo" en la otra.~~ **De acuerdo a la últimas especificaciones de producto terminado aprobadas en el registro sanitario**

Rybelsus® comprimidos de 14 mg

~~Comprimido ovalado de color entre blanco y amarillo claro (7,5 mm x 13,5 mm) con un "14" grabado en una cara y la palabra "novo" en la otra.~~ **De acuerdo a la últimas especificaciones de producto terminado aprobadas en el registro sanitario**

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Rybelsus® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada, para mejorar el control glicémico como un complemento a la dieta y el ejercicio:

- como monoterapia cuando se considera que la metformina es inadecuada
- en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Rybelsus® está indicado para reducir el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida y/o enfermedad renal crónica.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg**

Para ver los resultados del estudio con respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glicémico y los eventos cardiovasculares y las poblaciones estudiadas, consulte las secciones 4.4; 4.5 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración**Posología**

La dosis inicial de semaglutida es de 3 mg diarios una vez al día. Después de 1 mes, la dosis debe aumentarse a una dosis de mantenimiento de 7 mg diarios una vez al día. Después de al menos un mes con una dosis de 7 mg diarios una vez al día, la dosis puede aumentarse a una dosis de mantenimiento de 14 mg diarios una vez al día para mejorar aún más el control glicémico.

La dosis diaria máxima recomendada de semaglutida es 14 mg. No se ha estudiado la toma de dos comprimidos de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg, por lo que no se recomienda.

Para más información sobre cómo hacer el cambio entre semaglutida oral y subcutánea, ver sección 5.2.

Cuando se usa semaglutida en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o iSGLT2 o tiazolidinediona.

Cuando se usa semaglutida en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se puede considerar una reducción en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia (consulte las secciones 4.4 y 4.8).

No es necesario el autocontrol glicémico en sangre para ajustar la dosis de semaglutida. El autocontrol de la glucosa en sangre es necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se comienza el tratamiento con semaglutida y se reduce la dosis de insulina. Se recomienda reducir la dosis de insulina de forma gradual.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, se debe omitir la dosis olvidada y tomar la próxima dosis al día siguiente.

Ancianos

No se requiere ningún ajuste de la dosis según la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia relativa al uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal es limitada (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia relativa al uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada. Se debe extremar la precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida (consulte la sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Modo de administración

Rybelsus® es un comprimido para uso oral una vez al día.

- Este medicamento debe tomarse con el estómago vacío a cualquier hora del día.
- Se debe ingerir entero con un sorbo de agua (hasta medio vaso de agua equivalente a 120 mL). Los comprimidos no se deben partir, triturar ni masticar, ya que no se conoce si esto afecta a la absorción de semaglutida.
- Los pacientes deben esperar al menos 30 minutos antes de ingerir la primera comida o bebestible del día o de tomar otros medicamentos orales. Si espera menos de 30 minutos, se podría reducir la absorción de la semaglutida (ver secciones 4.5 y 5.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg****4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes detallados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de usoTrazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

General

No se debe utilizar semaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulín dependientes que tuvieron una interrupción rápida o redujeron la dosis de insulina cuando se inició el tratamiento con un agonista del receptor del GLP-1 (ver sección 4.2).

No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, clase IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de semaglutida en estos pacientes.

No existe experiencia clínica sobre el uso de semaglutida en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda

Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas del receptor de GLP-1 que se sometieron a anestesia general o sedación profunda. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciado gástrico (ver sección 4.8) antes de realizar procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 puede estar asociado con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, que en casos raros pueden causar un deterioro de la función renal (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes tratados con semaglutida del riesgo potencial de deshidratación en relación con los efectos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar una pérdida de líquidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha pancreatitis, se debe discontinuar el uso de semaglutida; si ésta se confirma, no se debe reiniciar el uso de semaglutida.

Hipoglicemia

Los pacientes tratados con semaglutida en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden tener un mayor riesgo de hipoglicemia (ver sección 4.8). Se puede disminuir el riesgo de hipoglicemia reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con semaglutida (ver sección 4.2).

Retinopatía diabética

Se ha observado un riesgo mayor de desarrollar complicaciones de retinopatía diabética en el caso de los pacientes con dicha enfermedad tratados con insulina y semaglutida subcutánea, un riesgo que no se puede excluir con la administración de semaglutida por vía oral (ver datos en la sección 4.8). Se debe extremar la precaución al usar semaglutida en pacientes con retinopatía diabética. Es preciso controlar cuidadosamente a estos pacientes, así como tratarlos según las directrices clínicas correspondientes.

La rápida mejoría en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, pero no se pueden excluir otros mecanismos. El control glicémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética.

Respuesta al tratamiento

Se recomienda el cumplimiento del tratamiento para conseguir un efecto óptimo de semaglutida. Si la respuesta al tratamiento con semaglutida es menor de lo esperado, el médico debe tener en cuenta que la absorción de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg**

semaglutida es muy variable y puede ser mínima (2-4% de los pacientes no tendrán ninguna exposición), y que la biodisponibilidad absoluta de semaglutida es baja.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 23 mg de sodio por cada comprimido, equivalentes al 1% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La semaglutida retrasa el vaciado gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de semaglutida en otros medicamentos*Tiroxina*

La exposición total (área bajo la curva, sigla en inglés, AUC) de tiroxina (ajustada por niveles endógenos) aumentó en un 33 % después de la administración de una dosis única de levotiroxina. La exposición máxima ($C_{\max}$) no experimentó ningún cambio. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros de la tiroides cuando se trata a los pacientes con semaglutida y con levotiroxina al mismo tiempo.

Warfarina y otros derivados de la cumarina

Semaglutida no modificó la AUC ni la $C_{\max}$ de los enantiómeros R y S de warfarina tras la administración de una única dosis de warfarina; asimismo, los efectos farmacodinámicos de warfarina, medidos por la ratio internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés), no se vieron afectados de una forma clínicamente relevante. No obstante, se han notificado casos de una disminución en la INR durante el uso concomitante de acenocumarol con semaglutida. Se recomienda un control frecuente de la INR una vez que se inicia el tratamiento con semaglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina.

Rosuvastatina

La AUC de rosuvastatina aumentó en un 41% [IC 90%: 24; 60] cuando fue administrado de manera conjunta con semaglutida. Debido al amplio margen terapéutico de rosuvastatina, la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida

No se observó ningún cambio clínico relevante en la AUC o la $C_{\max}$ de digoxina, anticonceptivos orales (con etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administraron de manera conjunta con semaglutida.

No se han evaluado interacciones con medicamentos con muy baja biodisponibilidad (F: 1%).

Efectos de otros medicamentos en la semaglutida*Omeprazol*

No se observó ningún cambio clínicamente relevante en el AUC o la $C_{\max}$ de la semaglutida cuando se toma con omeprazol.

En un ensayo en el que se investigó la farmacocinética de semaglutida administrada de manera conjunta con otros cinco comprimidos se redujo la AUC de semaglutida en un 34% y la $C_{\max}$ en un 32%. Esto sugiere que la presencia de varios comprimidos en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administran al mismo tiempo. Después de administrar semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaMujeres en edad fértil

Se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos mientras se están tratando con semaglutida.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg

Embarazo

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (consulte la sección 5.3). Hay datos limitados sobre el uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se debe usar semaglutida durante el embarazo. Se debe discontinuar el uso de semaglutida si una paciente desea quedar embarazada o se produce un embarazo. Se debe discontinuar el uso de semaglutida al menos dos meses antes de la planificación de un embarazo debido a la vida media de larga duración (consulte la sección 5.2).

Lactancia

No se encontraron concentraciones medibles de semaglutida en la leche materna de mujeres en periodo de lactancia; se encontró salcaprozato sódico en la leche materna y alguno de sus metabolitos se excretaron en ella a bajas concentraciones. Dado a que no se puede excluir el riesgo en un niño lactante, no se debe usar Rybelsus® durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de la semaglutida sobre la fertilidad en humanos. La semaglutida no afectó la fertilidad en las ratas machos. En las ratas hembras, se observó un aumento en la longitud del estro y una pequeña reducción en el número de ovulaciones en las dosis asociadas con la pérdida de peso corporal materno (consulte la sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas

Semaglutida no tiene ninguna influencia o tiene una influencia insignificante en la capacidad de manejar o usar máquinas. Sin embargo, se pueden experimentar mareos principalmente durante el periodo de escalado de dosis. En el caso de que se produzcan mareos, la conducción o el uso de máquinas se deben realizar con precaución. Cuando se usa en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe aconsejar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglicemia mientras manejan y usan máquinas (consulte la sección 4.4).

4.8 Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios en fase 3a, se expusieron 5.707 pacientes a semaglutida solo o en combinación con otros medicamentos reductores de glucosa. La duración del tratamiento varió de 26 semanas a 78 semanas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, como náuseas (muy comunes), diarrea (muy comunes) y vómitos (comunes).

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 1 se detallan las reacciones adversas identificadas en los ensayos de fase 3 (se describen con más detalle en la sección 5.1) y en los informes pos-comercialización en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las frecuencias de las reacciones adversas (excepto las complicaciones de la retinopatía diabética, ver nota en la Tabla 1) se basan en un conjunto de ensayos en fase 3a, excluyendo el estudio de resultados cardiovasculares. Las reacciones se detallan a continuación según la clasificación de órganos y sistemas, y la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy comunes: ($\geq 1/10$); comunes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras: ($< 1/10.000$); no conocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Frecuencia de reacciones adversas de semaglutida oral

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Muy comunes	Comunes	Poco comunes	Raras	No conocidas
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad ^c	Reacción anafiláctica	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg**

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglicemia cuando se usa con insulina o sulfonilurea ^a	Hipoglicemia cuando se usa con otros antidiabéticos orales ^a Disminución del apetito			
Trastornos oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética ^b			
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos Vaciamiento gástrico retardado	Pancreatitis aguda	Obstrucción intestinal ^d
Trastornos hepato biliares			Colelitiasis		
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Fatiga			
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución del peso		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo	Disgeusia		

^{a)} Hipoglicemia se define como glicemia < 3,0 mmol/L o <54 mg/dL).

^{b)} Las complicaciones de la retinopatía diabética constituyen un criterio compuesto de fotocoagulación de la retina, tratamiento con agentes intravítreos, hemorragia del vítreo y ceguera relacionada con la diabetes (poco comunes). La frecuencia se basa en el ensayo de seguridad cardiovascular con semaglutida s.c, pero no se puede excluir que el riesgo de complicaciones de la retinopatía diabética identificado sea también aplicable a Rybelsus[®].

^{c)} Término agrupado que cubre también eventos adversos relacionados con la hipersensibilidad como erupción cutánea y urticaria.

^{d)} A partir de los informes posteriores a la comercialización

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas***Hipoglicemia***

Se observó hipoglicemia grave principalmente cuando se usó semaglutida con una sulfonilurea (<0,1% de sujetos, <0,001 eventos/años-paciente) o insulina (1,1% de sujetos, 0,013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0,1 % de sujetos, 0,001 eventos/años-paciente) con semaglutida en combinación con antidiabéticos orales que no sean sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Ocurrieron náuseas en el 15%, diarrea en el 10% y vómitos en el 7% de los pacientes cuando se trataron con semaglutida. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada y de corta duración. Los eventos llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 4% de los sujetos. Los eventos se informaron con mayor frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Se ha notificado pancreatitis aguda confirmada por adjudicación en ensayos de fase 3a, semaglutida (<0,1%) y comparador (0,2%). En el ensayo de resultados cardiovasculares, PIONEER 6 la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue 0,1% para semaglutida y 0,2% para placebo (ver sección 4.4). En el ensayo SOUL en fase 3b de resultados cardiovasculares, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue del 0,4% para semaglutida y del 0,4% para placebo.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg***Complicaciones de la retinopatía diabética*

Se llevó a cabo un ensayo clínico de 2 años de duración con semaglutida subcutánea en el que participaron 3.297 pacientes con diabetes tipo 2, un alto riesgo cardiovascular, diabetes de larga duración y un nivel de glucosa en sangre no controlado adecuadamente. En este ensayo, los episodios adjudicados de complicaciones de la retinopatía diabética ocurrieron en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3,0%) que en los que recibieron placebo (1,8%). Esto se observó en pacientes en tratamiento con insulina y con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento apareció de manera temprana y se mantuvo a lo largo del ensayo. La evaluación sistemática de la complicación de la retinopatía diabética solo se realizó en el ensayo de resultados cardiovasculares con semaglutida subcutánea. En ensayos clínicos con Rybelsus® de hasta 18 meses de duración en los que participaron 6.352 pacientes con diabetes tipo 2, se notificaron reacciones adversas relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares en pacientes tratados con semaglutida (4,2 %) y con los comparadores (3,8%).

Inmunogenicidad

De conformidad con las potenciales propiedades inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos después del tratamiento con semaglutida. La proporción de sujetos con resultados positivos a anticuerpos contra semaglutida en cualquier punto de tiempo después del inicio del estudio fue baja (0,5%) y ningún sujeto presentó anticuerpos neutralizantes contra la semaglutida ni anticuerpos contra la semaglutida con efecto neutralizante en el GLP-1 endógeno al final del estudio.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con los agonistas del receptor del GLP-1. En los estudios en fase 3a, se observó un cambio medio de entre 0 y 4 latidos por minuto (lpm) partiendo de frecuencias iniciales de entre 69 y 76 lpm en pacientes tratados con Rybelsus®.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Ello permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

4.9 Sobredosis

Los efectos de la sobredosis con semaglutida en los estudios clínicos pueden estar asociados con los trastornos gastrointestinales. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de apoyo adecuado de acuerdo con las señales y síntomas clínicos del paciente. Puede ser necesario un periodo prolongado de observación y tratamiento de los síntomas, teniendo en cuenta la larga vida media de semaglutida de aproximadamente 1 semana (ver sección 5.2). No existe un antídoto específico para la sobredosis de semaglutida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

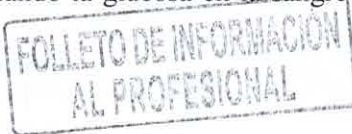
Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en la diabetes, análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), código ATC: A10BJ06

Mecanismo de acción

La semaglutida es un análogo del GLP-1 con una homología de secuencia del 94 % al GLP-1 humano. La semaglutida actúa como un agonista del receptor del GLP-1 que se une selectivamente y activa el receptor del GLP-1, el objetivo para el GLP-1 nativo.

El GLP-1 es una hormona fisiológica que tiene múltiples acciones en la regulación de la glucosa y el apetito, así como en el sistema cardiovascular. Los efectos de la glucosa y el apetito están mediados específicamente por los receptores del GLP-1 en el páncreas y el cerebro.

La semaglutida reduce la glucosa en la sangre de una manera dependiente de la glucosa estimulando la secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón cuando la glucosa en la sangre es alta. El mecanismo de



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg

disminución de la glucosa en la sangre también implica un menor retraso en el vaciado gástrico en la fase posprandial temprana. Durante la hipoglicemia, la semaglutida disminuye la secreción de insulina y no altera la secreción de glucagón. El mecanismo de la semaglutida es independiente de la vía de administración. La semaglutida reduce el peso corporal y la masa de grasa corporal mediante la menor ingesta de energía, lo que implica un apetito reducido en general. Además, la semaglutida reduce la preferencia por los alimentos ricos en grasas.

Los receptores del GLP-1 se expresan en el corazón, la vasculatura, el sistema inmune y los riñones. La semaglutida tiene un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos, disminuye la presión arterial sistólica y reduce la inflamación en los estudios clínicos. En los estudios en animales, la semaglutida atenúa el desarrollo de la aterosclerosis previniendo la progresión de la placa aórtica y reduciendo la inflamación en la placa.

El mecanismo de acción de semaglutida para reducir el riesgo cardiovascular es probablemente multifactorial, en parte debido a la reducción de la HbA_{1c} y a los efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular, renal y metabólico conocidos, tales como la reducción de la presión arterial y del peso corporal, la mejoría del perfil lipídico y de la función renal, y los efectos antiinflamatorios demostrados por la reducción de la PCRus. No se ha establecido el mecanismo exacto de reducción del riesgo cardiovascular.

Efectos farmacodinámicos

Las evaluaciones farmacodinámicas descritas más adelante se realizaron transcurridas 12 semanas de tratamiento con semaglutida administrada por vía oral.

Glucosa en ayunas y posprandial

Semaglutida reduce las concentraciones de glucosa tanto en ayunas como en la fase posprandial. En pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con semaglutida, en comparación con placebo, logró una reducción relativa del 22% [13; 30] en los valores de glucosa en ayunas y del 29% [19; 37] en los de glucosa posprandial.

Secreción de glucagón

La semaglutida reduce las concentraciones de glucagón posprandial. En pacientes con diabetes tipo 2, la semaglutida resultó en las siguientes reducciones relativas en el glucagón en comparación con el placebo: respuesta de glucagón posprandial del 29% [15; 41].

Vaciado gástrico

La semaglutida provoca un menor retraso en el vaciamiento gástrico posprandial temprano, disminuyendo en un 31% [13; 46] la exposición al paracetamol (AUC_{0-1h}) en la primera hora después de la comida, reduciendo así la velocidad en la que aparece la glucosa en la circulación posprandialmente.

Lípidos en ayunas y posprandiales

La semaglutida, en comparación con el placebo, disminuyó las concentraciones de triglicéridos en ayunas y de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en un 19% [8; 28] y un 20% [5; 33], respectivamente. La respuesta de los triglicéridos posprandiales y el colesterol VLDL a una comida con alto contenido en grasa se redujo en un 24% [9; 36] y un 21% [7; 32], respectivamente. La ApoB48 se redujo tanto en ayuno como en el estado posprandial en un 25% [2; 42] y un 30% [15; 43], respectivamente.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de Rybelsus[®] en ocho estudios globales, aleatorizados, controlados en fase 3a. En siete estudios, el objetivo primario fue la evaluación de la eficacia glicémica; en un estudio (PIONEER 6), el objetivo primario fue la evaluación de los resultados cardiovasculares.

Los estudios incluyeron 8.842 pacientes asignados al azar con diabetes mellitus tipo 2 (5.169 tratados con semaglutida), incluyendo 1.165 pacientes con insuficiencia renal moderada. Los pacientes mostraban una media de edad de 61 años (entre 18 y 92 años), el 40% de ellos con 65 o más años de edad y el 8% con 75 o más años de edad. La eficacia de semaglutida se comparó con el placebo o los controles activos (sitagliptina, empagliflozina y liraglutida).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg**

Se realizó un estudio (SOUL) de fase 3b sobre resultados cardiovasculares que incluyó a 9.650 pacientes para demostrar que la semaglutida oral reduce el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en comparación con placebo además del tratamiento habitual en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica establecidas.

La eficacia de semaglutida no se vio afectada por la edad, sexo, raza, etnia, peso corporal, IMC, duración de la diabetes, enfermedad gastrointestinal superior ni el nivel de la función renal al inicio del estudio.

PIONEER 1 – Monoterapia

En un estudio doble ciego de 26 semanas, 703 pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con dieta y ejercicio fueron aleatorizados a semaglutida de 3 mg, semaglutida de 7 mg, semaglutida de 14 mg o placebo una vez al día.

Tabla 2 Resultados de un estudio de monoterapia que comparó semaglutida con placebo en la semana 26 (PIONEER 1)

	Semaglutida 7 mg	Semaglutida 14 mg	Placebo
Grupo de análisis completo (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Niveles basales	8,0	8,0	7,9
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7,0%	69 [§]	77 [§]	31
GPA (mmol/L)			
Niveles basales	9,0	8,8	8,9
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Peso corporal (kg)			
Niveles basales	89,0	88,1	88,6
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-0,9 [-1,9; -0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Independientemente de la interrupción del tratamiento o del inicio de la medicación de rescate (modelo mixto con imputación múltiple).

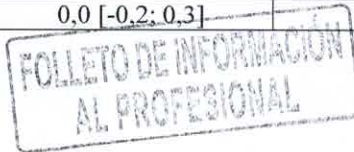
* p<0,001 (sin contraste bilateral) para la superioridad, ajustado por multiplicidad. [§] p<0,05, no ajustado por multiplicidad; para "Pacientes que alcanzaron HbA_{1c} <7,0 %", el valor p es para la razón de probabilidades (odds ratio).

PIONEER 2 – Semaglutida vs. empagliflozina, ambos en combinación con metformina

En un estudio abierto de 52 semanas 822 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fueron aleatorizados a 14 mg de semaglutida una vez al día o 25 mg de empagliflozina una vez al día, ambos en combinación con metformina.

Tabla 3 Resultados de un estudio que comparó semaglutida con empagliflozina en la semana 52 (PIONEER 2)

	Semaglutida 14 mg	Empagliflozina 25 mg
Grupo de análisis completo (N)	411	410
Semana 26		
HbA_{1c} (%)		
Niveles basales	8,1	8,1
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,3	-0,9
Diferencia respecto a empagliflozina ¹ [IC 95%]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7,0%	67 [§]	40
GPA (mmol/L)		
Niveles basales	9,5	9,7
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-2,0	-2,0
Diferencia respecto a empagliflozina ¹ [IC 95%]	0,0 [-0,2; 0,3]	-



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg

Peso corporal (kg)		
Niveles basales	91,9	91,3
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-3,8	-3,7
Diferencia respecto a empagliflozina ¹ [IC 95%]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Semana 52		
HbA_{1c} (%)		
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,3	-0,9
Diferencia respecto a empagliflozina ¹ [IC 95%]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7,0%	66 [§]	43
Peso corporal (kg)		
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-3,8	-3,6
Diferencia respecto a empagliflozina ¹ [IC 95%]	-0,2 [-,9; 0,5]	-

¹ Independientemente de la interrupción del tratamiento o del inicio de la medicación de rescate (modelo mixto con imputación múltiple).

* p<0,001 (sin contraste bilateral) para la superioridad, ajustado por multiplicidad. § p<0,05, no ajustado por multiplicidad; para "Pacientes que alcanzaron HbA_{1c} <7,0%", el valor p es para la razón de probabilidades (odds ratio).

PIONEER 3 – Semaglutida vs. sitagliptina, ambos en combinación con metformina o metformina con sulfonilurea

En un estudio de 78 semanas, doble ciego, de doble simulación, 1.864 pacientes con diabetes tipo 2 fueron aleatorizados a semaglutida de 3 mg, semaglutida de 7 mg, semaglutida de 14 mg o sitagliptina de 100 mg una vez al día, todos en combinación con metformina sola o metformina y sulfonilurea.

Las reducciones en la HbA_{1c} y el peso corporal se mantuvieron durante toda la duración del estudio de 78 semanas.

Tabla 4 Resultados de un estudio que comparó semaglutida con sitagliptina en la semana 78 (PIONEER 3)

	Semaglutida 7 mg	Semaglutida 14 mg	Sitagliptina 100 mg
Grupo de análisis completo (N)	465	465	467
Semana 26			
HbA_{1c} (%)			
Niveles basales	8,4	8,3	8,3
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Diferencia respecto a sitagliptina ¹ [IC 95%]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7,0%	44 [§]	56 [§]	32
GPA (mmol/L)			
Niveles basales	9,4	9,3	9,5
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Diferencia respecto a sitagliptina ¹ [IC 95%]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Peso corporal (kg)			
Niveles basales	91,3	91,2	90,9
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Diferencia respecto a sitagliptina ¹ [IC 95%]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
Semana 78			
HbA_{1c} (%)			
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Diferencia respecto a sitagliptina ¹ [IC 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7,0%	39 [§]	45 [§]	29
Peso corporal (kg)			
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Diferencia respecto a sitagliptina ¹ [IC 95%]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Independientemente de la interrupción del tratamiento o del inicio de la medicación de rescate (modelo mixto con imputación múltiple).

* p<0,001 (sin contraste bilateral) para la superioridad, ajustado por multiplicidad. § p<0,05, no ajustado por multiplicidad; para "Pacientes que alcanzaron HbA_{1c} <7,0 %", el valor p es para la razón de probabilidades (odds ratio).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg**

PIONEER 4 – Semaglutida vs. liraglutida y placebo todos en combinación con metformina o metformina con un inhibidor del SGLT2

En un estudio doble ciego de 52 semanas de doble simulación, 711 pacientes con diabetes tipo 2 fueron aleatorizados a semaglutida de 14 mg, liraglutida de 1,8 mg inyección subcutánea o placebo una vez al día, todos en combinación con metformina o merformina y un inhibidor del SGLT2.

Tabla 5 Resultados de un estudio que comparó semaglutida con liraglutida y placebo en la semana 52 (PIONEER 4)

	Semaglutida 14 mg	Liraglutida 1,8 mg	Placebo
Grupo de análisis completo (N)	285	284	142
Semana 26			
HbA_{1c} (%)			
Niveles basales	8,0	8,0	7,9
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Diferencia respecto a liraglutida ¹ [IC 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7,0%	68 ^{§,a}	62	14
GPA (mmol/L)			
Niveles basales	9,3	9,3	9,2
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Diferencia respecto a liraglutida ¹ [IC 95%]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Peso corporal (kg)			
Niveles basales	92,9	95,5	93,2
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Diferencia respecto a liraglutida ¹ [IC 95%]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Semana 52			
HbA_{1c} (%)			
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Diferencia respecto a liraglutida ¹ [IC 95%]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7,0%	61 ^{§,a}	55	15
Peso corporal (kg)			
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Diferencia respecto a liraglutida ¹ [IC 95%]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Independientemente de la interrupción del tratamiento o del inicio de la medicación de rescate (modelo mixto con imputación múltiple).

* p<0,001 (sin contraste bilateral) para la superioridad, ajustado por multiplicidad. [§] p<0,05, no ajustado por multiplicidad; para "Pacientes que alcanzaron HbA_{1c} <7,0 %", el valor p es para la razón de probabilidades (odds ratio) ^a vs placebo.

PIONEER 5 – Semaglutida vs. placebo, ambos en combinación con insulina basal sola, metformina e insulina basal o metformina y/o sulfonilurea, en pacientes con insuficiencia renal moderada

En un estudio doble ciego de 26 semanas, 324 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada (TFGe 30-59 mL/min/1,73 m²) fueron aleatorizados a semaglutida de 14 mg o placebo una vez al día. El producto de prueba se agregó al régimen antidiabético estable de antes del estudio del paciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg****Tabla 6 Resultados de un estudio que comparó semaglutida con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada en la semana 26 (PIONEER 5)**

	Semaglutida 14 mg	Placebo
Grupo de análisis completo (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Niveles basales	8,0	7,9
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,0	-0,2
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7,0%	58 [§]	23
GPA (mmol/L)		
Niveles basales	9,1	9,1
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,5	-0,4
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Peso corporal (kg)		
Niveles basales	91,3	90,4
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-3,4	-0,9
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

¹ Independientemente de la interrupción del tratamiento o del inicio de la medicación de rescate (modelo mixto con imputación múltiple).

* p<0,001 (sin contraste bilateral) para la superioridad, ajustado por multiplicidad. [§] p<0,05, no ajustado por multiplicidad; para "Pacientes que alcanzaron HbA_{1c} <7,0 %", el valor p es para la razón de probabilidades (odds ratio).

PIONEER 7 – Semaglutida vs. sitagliptina, ambos en combinación con metformina, inhibidores del SGLT2, sulfonilurea o tiazolidinedionas. Estudio de ajuste flexible de la dosis

En un estudio abierto de 52 semanas, 504 pacientes con diabetes tipo 2 fueron aleatorizados a semaglutida (ajuste flexible de la dosis de 3 mg, 7 mg y 14 mg una vez al día) o sitagliptina de 100 mg una vez al día, todos en combinación con 1-2 medicamentos orales para reducir la glucosa (metformina, inhibidores del SGLT2, sulfonilurea o tiazolidinedionas). La dosis de semaglutida se ajustó cada 8 semanas basándose en la respuesta glicémica y la tolerabilidad del paciente. Se fijó la dosis de 100 mg de sitagliptina. La eficacia y seguridad de semaglutida se evaluaron en la semana 52.

En la semana 52, la proporción de pacientes en tratamiento con semaglutida de 3 mg, 7 mg y 14 mg fue del 10%, 30 % y 60 %, respectivamente.

Tabla 7 Resultados de un estudio de ajuste flexible de la dosis que comparó semaglutida con sitagliptina en la semana 52 (PIONEER 7)

	Semaglutida Dosis flexible	Sitagliptina 100 mg
Grupo de análisis completo (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Niveles basales	8,3	8,3
Pacientes (%) que lograron una HbA _{1c} <7,0 % ¹	58*	25
Peso corporal (kg)		
Niveles basales	88,9	88,4
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-2,6	-0,7
Diferencia respecto a sitagliptina ¹ [IC 95 %]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Independientemente de la interrupción del tratamiento (el 16,6% de los pacientes con una dosis flexible de semaglutida y el 9,2% con sitagliptina, donde el 8,7% y el 4,0%, respectivamente, se debieron a eventos adversos (AEs por sus siglas en inglés) o del inicio de la medicación de rescate (modelo mixto con imputación múltiple). *p<0,001 (sin contraste bilateral) para la superioridad, ajustado por multiplicidad (para "Pacientes que alcanzaron una HbA_{1c} <7,0%", el valor p es para la razón de probabilidades [odds ratio]).

PIONEER 8 – Semaglutida vs. placebo, ambos en combinación con insulina con o sin metformina

En un estudio doble ciego de 52 semanas, 731 pacientes con diabetes tipo 2 controlados inadecuadamente con insulina (basal, basal/en bolo o premezclada) con o sin metformina fueron aleatorizados a semaglutida de 3 mg, semaglutida de 7 mg, semaglutida de 14 mg o placebo una vez al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg

Tabla 8 Resultados de un estudio que comparó semaglutida con placebo en combinación con insulina en la semana 52 (PIONEER 8)

	Semaglutida 7 mg	Semaglutida 14 mg	Placebo
Grupo de análisis completo (N)	182	181	184
Semana 26 (dosis de insulina limitada al nivel basal)			
HbA_{1c} (%)			
Niveles basales	8,2	8,2	8,2
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7,0%	43 [§]	58 [§]	7
GPA (mmol/L)			
Niveles basales	8,5	8,3	8,3
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,1	-1,3	0,3
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Peso corporal (kg)			
Niveles basales	87,1	84,6	86,0
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Semana 52 (sin limitación de la dosis de insulina)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7,0%	40 [§]	54 [§]	9
Peso corporal (kg)			
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-2,0	-3,7	0,5
Diferencia respecto a placebo ¹ [IC 95%]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Independientemente de la interrupción del tratamiento o del inicio de la medicación de rescate (modelo mixto con imputación múltiple). * p<0,001 (sin contraste bilateral) para la superioridad, ajustado por multiplicidad. [§] p<0,05, no ajustado por multiplicidad; para "Pacientes que alcanzaron HbA_{1c} <7,0 %", el valor p es para la razón de probabilidades (odds ratio). ⁺ En la semana 52, la dosis diaria total de insulina con semaglutida fue menor, de forma estadísticamente significativa, que con placebo.

Resultados cardiovasculares

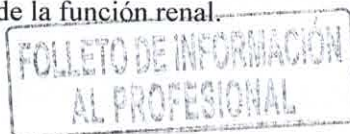
SOUL: ensayo sobre resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2

En un ensayo doble ciego, controlado con placebo y guiado por eventos, se aleatorizó a 9.650 pacientes de 50 años o más con diabetes de tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, definidos como pacientes con enfermedad cardiovascular y/o enfermedad renal crónica establecidas, a semaglutida 14 mg una vez al día o a placebo una vez al día añadido al tratamiento habitual.

En total, 5.468 pacientes (56,7 %) tenían enfermedad cardiovascular establecida sin enfermedad renal crónica, 1.241 (12,9 %) sólo tenían enfermedad renal crónica y 2.620 (27,2 %) tenían tanto enfermedad cardiovascular como renal. La media de la edad al inicio del estudio fue de 66,1 años, y el 71,1% de los pacientes eran varones. La duración media de la diabetes fue de 15,4 años, la HbA_{1c} media fue del 8,0%, el IMC medio fue de 31,1 kg/m² y la TFGe media fue de 73,8 ml/min/1,73 m². Los antecedentes médicos incluyeron accidente cerebrovascular (15,4%), infarto de miocardio (40,0%) y arteriopatía periférica (15,7%). Al inicio del estudio, el 26,9% de los pacientes recibían tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).

El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de un evento cardiovascular adverso mayor (MACE): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. El criterio de valoración primario, el tiempo transcurrido hasta el primer MACE, se produjo en 1.247 de los 9.650 pacientes incluidos, registrándose 579 primeros MACE (12,0%) entre los 4.825 pacientes tratados con semaglutida, frente a 668 primeros MACE (13,8%) entre los 4.825 pacientes tratados con placebo.

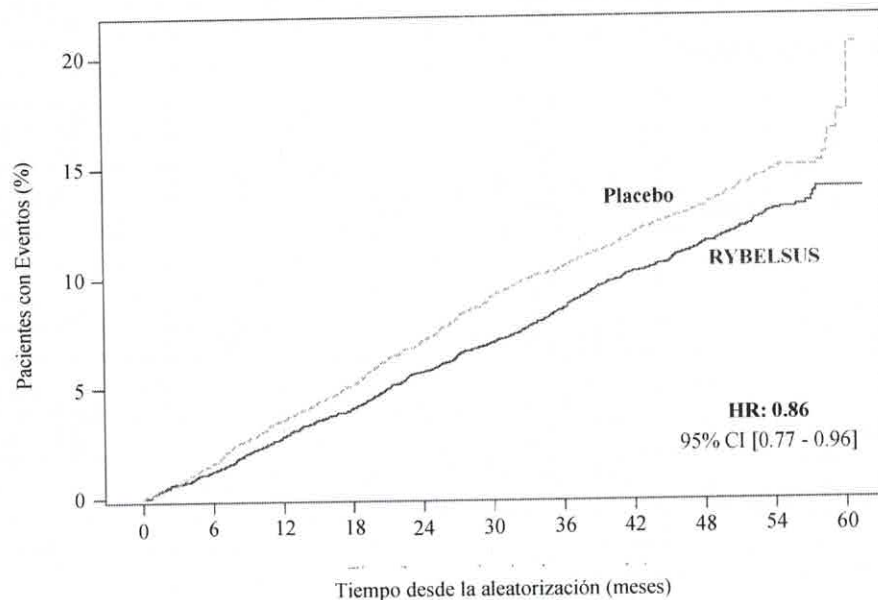
Se confirmó la superioridad de semaglutida versus placebo con respecto a los MACE, con un cociente de riesgos de 0,86 [0,77; 0,96] [IC del 95%], correspondiente a una reducción del riesgo relativo de MACE del 14 % (véase la figura 1). La reducción de los MACE con semaglutida fue consistente en todos los subgrupos de edad, sexo, raza, etnia, IMC al inicio del estudio o nivel de deterioro de la función renal.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg**

El análisis del primer evento renal compuesto (el primer criterio de valoración secundario confirmatorio) dio lugar a un cociente de riesgos de 0,91 [0,80; 1,05] [IC del 95%].

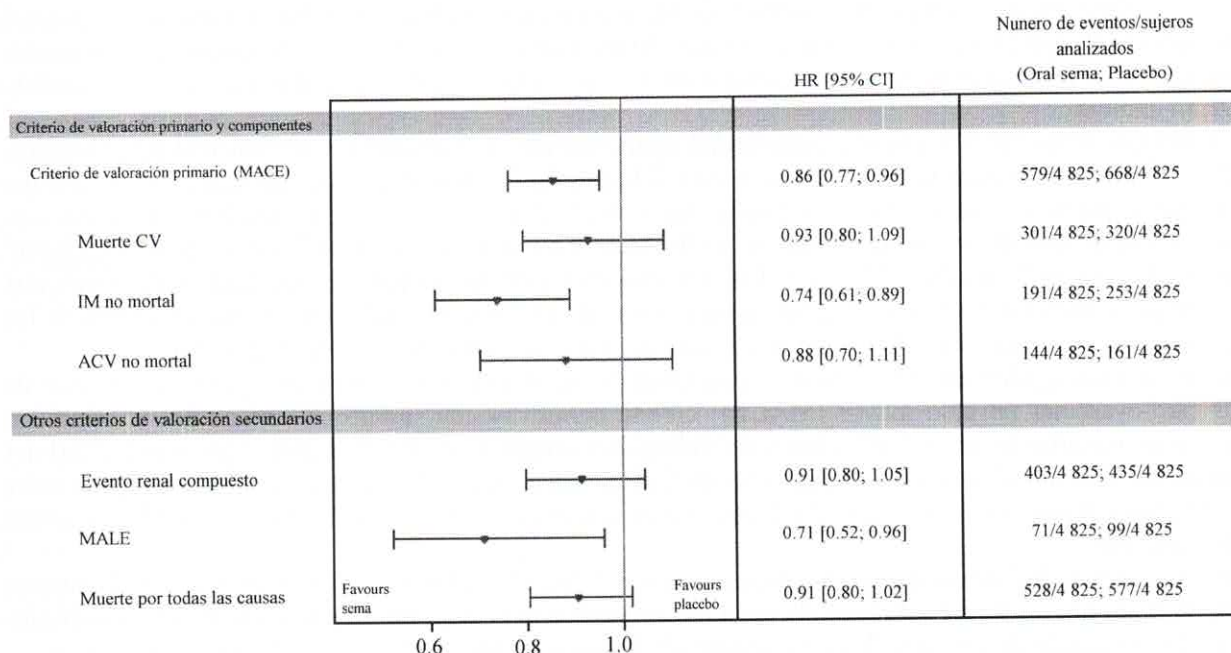
Figura 1: Gráfico de función de incidencia acumulada del tiempo desde la aleatorización hasta el primer MACE



Patients at risk											
RYBELSUS	4 825	4 743	4 635	4 542	4 438	4 346	4 239	3 831	2 555	1 346	47
Placebo	4 825	4 718	4 583	4 455	4 322	4 194	4 101	3 727	2 517	1 346	38

Datos del periodo en ensayo y basados en el conjunto completo de análisis. Las estimaciones de incidencia acumulada se basan en el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer MACE confirmado por EAC con muerte no CV modelada como riesgo competitivo mediante el estimador de Aalen-Johansen. Los sujetos sin eventos de interés fueron censurados al final de su periodo de observación durante el ensayo. El tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer MACE se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor fijo categórico. El cociente de riesgos y el intervalo de confianza se ajustan para el diseño secuencial de grupos mediante la ordenación por cociente de probabilidades. CV: cardiovascular, EAC: comité de adjudicación de eventos, MACE: evento cardiovascular adverso mayor.

Figura 2: Efecto del tratamiento para el criterio de valoración primario sus componentes y otros criterios de valoración secundarios (SOUL)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg

Datos del periodo durante el ensayo y basados en el conjunto completo de análisis. El tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta cada criterio de valoración se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor fijo categórico. Los sujetos sin eventos de interés fueron censurados al final de su periodo en ensayo. Para el criterio de valoración primario, el HR y el IC se ajustaron para el diseño secuencial de grupos mediante el ordenamiento por cociente de verosimilitudes. La muerte CV incluye tanto la muerte cardiovascular como la muerte por causa indeterminada.

HR: cociente de riesgos; IC: intervalo de confianza; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio.

Evento renal compuesto: criterio de valoración consistente en muerte cardiovascular, muerte renal, inicio de una reducción persistente $\geq 50\%$ de la tasa de filtración glomerular estimada (CKD-EPI) en comparación con el valor basal, inicio de una TFG persistente (CKD-EPI) $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o inicio de un tratamiento renal sustitutivo crónico (diálisis o trasplante renal).

MALE: eventos adversos graves de las extremidades; criterio de valoración compuesto consistente en hospitalización por isquemia aguda o crónica de las extremidades.

PIONEER 6: ensayo sobre resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2

En un ensayo doble ciego (PIONEER 6), se aleatorizaron 3.183 pacientes con 50 años de edad o más y con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular para ser tratados con 14 mg de semaglutida una vez al día o con placebo además del tratamiento estándar. El periodo medio de observación fue de 16 meses. PIONEER 6 se trató de un estudio CVOT de pre-aprobación diseñado para establecer la seguridad CV.

El criterio de valoración primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia de un evento cardiovascular adverso mayor (MACE, por sus siglas en inglés): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal.

El número total del primer MACE fue 137: 61 (3,8%) se produjeron con semaglutida y 76 (4,8%) con placebo. El análisis del tiempo transcurrido hasta el primer MACE dio como resultado un cociente de riesgos instantáneos (HR, por sus siglas en inglés) de 0,79 [0,57; 1,11]_{IC 95%}.

Peso corporal

Al final del tratamiento, el 27-45% de los pacientes habían alcanzado una pérdida de peso $\geq 5\%$ y el 6-16% había alcanzado una pérdida de peso $\geq 10\%$ con semaglutida en comparación con 12-39% y 2-8% con los comparadores activos, respectivamente.

En el estudio SOUL sobre resultados cardiovasculares, se observó una reducción en el peso corporal desde el inicio del estudio hasta la semana 104 con semaglutida versus placebo además del tratamiento habitual (-4,22 kg versus -1,27 kg).

Presión arterial

El tratamiento con semaglutida redujo la presión arterial sistólica en 2-7 mmHg.

Población pediátrica

Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en pediatría.

5.2 Propiedades farmacocinéticas**Absorción**

Semaglutida administrada por vía oral tuvo una biodisponibilidad absoluta baja y una absorción variable. La administración diaria de acuerdo a la posología recomendada en combinación con una semivida larga reduce la fluctuación diaria de la exposición.

La farmacocinética de la semaglutida se ha caracterizado ampliamente en sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima de la semaglutida se produjo 1 hora después de la dosis. La exposición del estado estacionario se alcanzó después de 4 - 5 semanas de administración una vez al día. En los pacientes con diabetes tipo 2, las concentraciones promedio del estado estacionario fueron aproximadamente 6,7 nmol/L y 14,6 nmol/L con semaglutida 7 mg y 14 mg, respectivamente; un 90% de los pacientes tratados con semaglutida 7 mg tiene una concentración media de entre 1,7 y 22,7 nmol/L y un 90% de los pacientes tratados con semaglutida 14 mg tienen una concentración media de entre 3,7 y 41,3 nmol/L. La exposición sistémica de la semaglutida aumentó de manera proporcional a la dosis.

Según los datos *in vitro*, el salcaprozato de sodio facilita la absorción de semaglutida. La absorción de semaglutida tiene lugar principalmente en el estómago.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg**

La biodisponibilidad estimada de la semaglutida es aproximadamente el 1% después de la administración oral. La variabilidad en la absorción entre sujetos fue alta (el coeficiente de variación fue de aproximadamente 100%). La estimación de la biodisponibilidad intraindividual no fue fidedigna.

La absorción de la semaglutida disminuye si se toma con alimentos o grandes volúmenes de agua. Se han investigado diferentes esquemas de dosificación de semaglutida. Los estudios muestran que, antes y después de la toma de la dosis, un periodo de ayuno más prolongado da lugar a una mayor absorción (ver sección 4.2)

Distribución

El volumen absoluto estimado de distribución es de aproximadamente 8 L en sujetos con diabetes tipo 2. La semaglutida se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (> 99 %).

Biotransformación

La semaglutida se metaboliza a través del clivaje proteolítico del esqueleto peptídico y la beta-oxidación secuencial de la cadena lateral de los ácidos grasos. Se espera que la enzima endopeptidasa neutra (NEP, por sus siglas en inglés) participe en el metabolismo de la semaglutida.

Eliminación

Las principales vías de excreción del material relacionado con la semaglutida son a través de la orina y las heces. Aproximadamente el 3% de la dosis absorbida se excreta como semaglutida intacta a través de la orina. Con una vida media de eliminación de aproximadamente 1 semana, la semaglutida estará presente en la circulación durante aproximadamente 5 semanas después de la última dosis. La depuración de la semaglutida en pacientes con diabetes tipo 2 es aproximadamente 0,04 L/h.

Cambio entre administración oral y subcutánea (s.c.)

No se puede predecir fácilmente el efecto del cambio entre semaglutida oral y s.c. por la alta variabilidad farmacocinética de semaglutida oral. La exposición después de semaglutida oral 14 mg una vez al día es comparable con semaglutida s.c. 0,5 mg una vez a la semana. No se ha establecido una dosis oral equivalente a semaglutida s.c. 1,0 mg

Poblaciones especiales***Ancianos***

La edad no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la semaglutida según los datos de los estudios clínicos que estudiaron pacientes de hasta 92 años de edad.

Género

El género no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de la semaglutida.

Raza y etnia

La raza (Blanca, Negra o Afroamericana, Asiática) y el origen étnico (Hispano o Latino, no Hispano ni Latino) no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la semaglutida.

Peso corporal

El peso corporal tuvo un efecto sobre la exposición de la semaglutida. El mayor peso corporal se asoció con una menor exposición. La semaglutida proporcionó una exposición sistémica adecuada sobre el rango del peso corporal de 40-188 kg evaluada en los estudios clínicos.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afectó la farmacocinética de la semaglutida de una manera clínicamente relevante. La farmacocinética de la semaglutida se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave y pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en diálisis en comparación con sujetos con función renal normal en un estudio de 10 días consecutivos con una dosis diaria de semaglutida. Esto también se demostró para sujetos con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal según los datos de los estudios en fase 3a.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg*Insuficiencia hepática*

La insuficiencia hepática no afectó la farmacocinética de la semaglutida de una manera clínicamente relevante. La farmacocinética de la semaglutida se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave en comparación con sujetos con función hepática normal en un estudio de 10 días consecutivos con una dosis diaria de semaglutida.

Enfermedad del tracto gastrointestinal (GI) superior

La enfermedad del tracto gastrointestinal (GI) superior (gastritis crónica y/o enfermedad por reflujo gastroesofágico) no impactó la farmacocinética de la semaglutida de una manera clínicamente relevante. La farmacocinética se evaluó en pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad del tracto GI superior dosificados durante 10 días consecutivos con una dosis diaria de semaglutida. Esto también se demostró para sujetos con diabetes tipo 2 y enfermedad del tracto GI superior según los datos de los estudios en fase 3a.

Población pediátrica

La semaglutida no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos basándose en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas o genotoxicidad.

Los tumores de células C tiroideas no letales observados en roedores son un efecto de la clase para los agonistas del receptor del GLP-1. En estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratas y ratones, la semaglutida causó tumores de células C tiroideas en exposiciones clínicamente relevantes. No se observaron otros tumores relacionados con el tratamiento. Los tumores de células C de roedores son causados por un mecanismo mediado por el receptor del GLP-1 no genotóxico específico al cual los roedores son particularmente sensibles. La relevancia para los humanos se considera baja, pero no se puede excluir por completo.

En estudios de fertilidad en ratas, la semaglutida no afectó el apareamiento ni la fertilidad masculina. En las ratas hembras, se observó un aumento en la longitud del ciclo estral y una pequeña reducción en el *corpora lutea* (ovulaciones) en las dosis asociadas con la pérdida del peso corporal materno.

En estudios de desarrollo embrionario en ratas, la semaglutida causó embriotoxicidad por debajo de las exposiciones clínicamente relevantes. La semaglutida causó reducciones marcadas en el peso corporal materno y reducciones en la supervivencia y el crecimiento embrionarios. En los fetos, se observaron malformaciones esqueléticas y viscerales importantes, que incluyen efectos sobre huesos largos, costillas, vértebras, cola, vasos sanguíneos y ventrículos cerebrales. Las evaluaciones mecánicas indicaron que la embriotoxicidad implicó un deterioro mediado por el receptor del GLP-1 del suministro de nutrientes al embrión a través del saco vitelino de la rata. Debido a las diferencias de las especies en la anatomía y la función del saco vitelino, y debido a la falta de expresión del GLP-1 en el saco vitelino de primates no humanos, se considera poco probable que este mecanismo sea relevante para los humanos. Sin embargo, no se puede excluir un efecto directo de semaglutida en el feto.

En estudios de la toxicidad del desarrollo en conejos y monos cynomolgus, se observó un aumento de la pérdida de la gestación y una incidencia ligeramente mayor de anomalías fetales en exposiciones clínicamente relevantes. Los resultados coincidieron con una marcada pérdida de peso corporal materno de hasta el 16 %. Se desconoce si estos efectos están relacionados con la disminución del consumo de alimentos maternos como un efecto directo del GLP-1.

El crecimiento y el desarrollo postnatales se evaluaron en monos cynomolgus. Las crías fueron ligeramente más pequeñas al momento de nacer, pero se recuperaron durante el período de lactancia.

En ratas jóvenes, la semaglutida causó retraso en la maduración sexual tanto en machos como en hembras. Estos retrasos no tuvieron ningún impacto en la fertilidad ni en la capacidad reproductiva de ninguno de los dos sexos, ni en la capacidad de las hembras para mantener la gestación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RYBELSUS COMPRIMIDOS 14 mg****6. DATOS FARMACÉUTICOS****6.1 Lista de excipientes**

~~Salcaprozato de sodio Povidona K90 Celulosa microcristalina Estearato de magnesio~~

De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Vida útil

De acuerdo a lo indicado en el envase.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

~~No almacenar a temperatura superior a 30 °C. Almacenar en el envase blíster original para protegerlo de la humedad y la luz.~~ De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de aluminio/aluminio.

Tamaños de envase de los comprimidos de 3 mg: ~~10, 30, 60 y 90~~ **X** comprimidos.

Tamaños de envase de los comprimidos de 7 mg: ~~10, 30, 60 y 90~~ **X** comprimidos.

Tamaños de envase de los comprimidos de 14 mg: ~~10, 30, 60 y 90~~ **X** comprimidos.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. Titular ~~del registro sanitario de la autorización de comercialización~~

Novo Nordisk Farmacéutica Ltda.

Av. Alonso de Córdova 4580, Of.71

Las Condes - Santiago

Chile

~~Novo Nordisk A/S~~

~~Novo Allé~~

~~DK-2880 Bagsværd~~

~~Dinamarca~~

~~Rybelsus® es una marca registrada propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.~~

~~© 2025~~

Novo Nordisk A/S