

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rybelsus 3 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 3 mg de semaglutida*.

Rybelsus 7 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 7 mg de semaglutida*.

Rybelsus 14 mg comprimidos

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 consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Rybelsus 3 mg comprimidos

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.

Rybelsus 7 mg comprimidos

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.

Rybelsus 14 mg comprimidos

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.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rybelsus está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes *mellitus* tipo 2 que no han sido controlados adecuadamente para mejorar el control glucémico, como complemento de la dieta y el ejercicio

- en monoterapia, cuando la metformina no se considera adecuada debido a intolerancia o contraindicaciones
- en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para consultar los resultados del estudio con respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico y los episodios cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver 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 una vez al día durante un mes. Al cabo de un mes, la dosis se debe aumentar a una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Transcurrido al menos un mes con una dosis de 7 mg una vez al día, la dosis se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día para mejorar aún más el control glucémico.

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 sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) o una tiazolidinediona, las dosis de metformina y/o iSGLT2 o tiazolidinediona empleadas en ese momento se pueden mantener sin cambios.

Cuando semaglutida se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se debe considerar una disminución de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4 y 4.8).

No es necesario el autocontrol glucémico 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 olvidadas

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

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es limitada (ver sección 5.2).

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 insuficiencia renal grave es limitada. No se recomienda semaglutida en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en 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 (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rybelsus en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Rybelsus es un comprimido para administración por vía oral una vez al día.

- Este medicamento se debe tomar 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 comer o beber o tomar otros medicamentos orales. Si se espera menos de 30 minutos, la absorción de semaglutida disminuye (ver las secciones 4.5 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino 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 existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la clasificación 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.

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo que en raros casos, puede producir a su vez 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 del GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis,

se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida y este no se debe reanudar si se confirma la pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con semaglutida en combinación con una sulfonilurea o insulina podrían presentar un mayor riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.8). Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea o de insulina al inicio del 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 mejora rápida del control glucémico se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, pero no se pueden excluir otros mecanismos. El control glucémico a largo plazo reduce 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 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 comprimido, equivalente al 1% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo cual puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de semaglutida sobre otros medicamentos

Tiroxina

La exposición total (AUC, por sus siglas en inglés) de tiroxina (ajustada en función de los niveles endógenos) se incrementó un 33% tras la administración de una única dosis de levotiroxina. La exposición máxima ($C_{\text{máx}}$) permaneció sin cambios. Se debe considerar la monitorización de los parámetros tiroideos en pacientes tratados con semaglutida al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina

Semaglutida no modificó la AUC ni la $C_{\text{máx}}$ 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 recomienda un control frecuente de la INR al inicio del 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 sobre semaglutida

Omeprazol

No se observó ningún cambio clínicamente relevante en la AUC o la $C_{m\acute{a}x}$ de semaglutida cuando se administró 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 lactancia

Mujeres en edad fértil

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento con semaglutida.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Los datos relativos al uso de semaglutida en mujeres embarazadas son limitados. Por tanto, no se debe utilizar semaglutida durante el embarazo. Se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida en caso de que una paciente desee quedarse embarazada o si se produce un embarazo. Debido a la larga semivida de semaglutida, el tratamiento se debe interrumpir al menos 2 meses antes de un embarazo planeado (ver sección 5.2).

Lactancia

En ratas lactantes, semaglutida, salcaprozato de sodio y/o sus metabolitos se excretaron en la leche materna. Debido a que no es posible excluir el riesgo en niños lactantes, Rybelsus no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en los seres humanos. Semaglutida no afectó a la fertilidad de las ratas macho. En el caso de las ratas hembra, se observó un aumento de la duración del ciclo reproductivo y una ligera disminución del número de ovulaciones en dosis asociadas con pérdida de peso corporal materno (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de semaglutida sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se utilice en combinación con una sulfonilurea o una insulina, se debe advertir

a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 ensayos clínicos de fase 3a, 5.707 pacientes fueron expuestos a semaglutida, sola o en combinación con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento osciló entre 26 y 78 semanas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, como náuseas (muy frecuentes), diarrea (muy frecuentes) y vómitos (frecuentes).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas identificadas en todos los ensayos de fase 3a en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (se describen más detalladamente en la sección 5.1). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el conjunto de ensayos de fase 3a, con excepción del ensayo de seguridad cardiovascular.

A continuación, se indican las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas en ensayos controlados de fase 3a

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o sulfonilurea ^a	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales ^a Disminución del apetito		
Trastornos oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética ^b		
Trastornos cardiacos			Aumento de la frecuencia cardiaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis	Eructos	Pancreatitis aguda

		Enfermedad del reflujo gastroesofágico Flatulencia		
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga		
Exploraciones complementarias		Aumento de lipasa Aumento de amilasa	Disminución de peso	

^{a)} La hipoglucemia se define como glucemia <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 frecuentes). La frecuencia se basa en el ensayo de seguridad cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no se puede excluir que el riesgo de complicaciones de la retinopatía diabética identificado sea también aplicable a Rybelsus.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

La hipoglucemia grave se observó principalmente cuando semaglutida se usó con una sulfonilurea (<0,1% de los sujetos, <0,001 episodios/años-paciente) o insulina (1,1% de los sujetos, 0,013 episodios/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0,1% de los sujetos, 0,001 episodios/años-paciente) al administrar semaglutida en combinación con antidiabéticos orales distintos de las sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales

En los pacientes tratados con semaglutida, se produjeron náuseas en un 15%, diarrea en un 10% y vómitos en un 7%. La mayoría de los episodios fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los episodios causaron la interrupción del tratamiento en un 4% de los pacientes. Los episodios se notificaron 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 seguridad cardiovascular la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue 0,1% para semaglutida y 0,2% para placebo (ver sección 4.4)

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 de larga duración, un alto riesgo cardiovascular 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 seguridad cardiovascular 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 acontecimientos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares en pacientes tratados con semaglutida (4,2 %) y con los comparadores (3,8%).

Inmunogenicidad

De acuerdo a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos tras el tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con un resultado positivo en el análisis de anticuerpos antisemaglutida en

cualquier momento posterior al inicio del ensayo fue baja (0,5%) y, al final del ensayo, ningún paciente presentó anticuerpos neutralizantes antisemaglutida ni anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno.

Aumento de la frecuencia cardiaca

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Los efectos de la sobredosis de semaglutida en estudios clínicos se pueden asociar con trastornos gastrointestinales. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado en función de los síntomas y signos clínicos del paciente. Puede ser necesario un periodo prolongado de observación y tratamiento de los síntomas, teniendo en cuenta la larga semivida 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 utilizados en la diabetes, análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), código ATC: A10BJ06

Mecanismo de acción

Semaglutida es un análogo del GLP-1 con un 94% de homología de secuencia con el GLP-1 humano. Semaglutida actúa como un agonista del receptor del GLP-1 que se une de forma selectiva al receptor del GLP-1 (la diana del GLP-1 nativo) y lo activa.

El GLP-1 es una hormona fisiológica que desempeña diversas funciones en la regulación del apetito y la glucosa, así como en el sistema cardiovascular. Los efectos sobre la glucosa y el apetito están mediados específicamente por los receptores del GLP-1 presentes en el páncreas y el cerebro.

Semaglutida reduce la glucosa en sangre de un modo dependiente de la glucosa, mediante la estimulación de la secreción de insulina y la disminución de la secreción de glucagón cuando la glucosa en sangre es elevada. Un ligero retraso en el vaciamiento gástrico en la fase posprandial temprana también está implicado en el mecanismo de disminución de la glucosa en sangre. Durante la hipoglucemia, semaglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta a la secreción de glucagón. El mecanismo de acción de semaglutida es independiente de la vía de administración.

Semaglutida reduce el peso corporal y la grasa corporal mediante la reducción de la ingesta calórica, que implica una disminución general del apetito. Además, semaglutida reduce la preferencia por alimentos ricos en grasas.

Los receptores del GLP-1 se expresan en el corazón, el sistema vascular, el sistema inmunitario y los riñones. En los estudios clínicos realizados, semaglutida ejerce un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos, disminuye la presión arterial sistólica y reduce la inflamación. En los estudios realizados

en animales, semaglutida atenúa el desarrollo de aterosclerosis mediante la prevención de la progresión de la placa ateromatosa aórtica y la reducción de la inflamación en la placa.

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

Semaglutida disminuye las concentraciones de glucagón posprandial. En pacientes con diabetes tipo 2, en comparación con placebo, semaglutida logró la siguiente reducción relativa de glucagón: respuesta de glucagón posprandial del 29% [15; 41].

Vaciamiento gástrico

Semaglutida causa un ligero retraso del vaciamiento gástrico en la fase posprandial temprana, disminuyendo en un 31% [13; 46] la exposición al paracetamol (AUC_{0-1h}) en la primera hora después de la comida, lo que reduce la velocidad a la que la glucosa aparece en la circulación sanguínea después de las comidas.

Lípidos en ayunas y posprandiales

Semaglutida, comparada con placebo, redujo las concentraciones en ayunas de los triglicéridos y del 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 la seguridad de Rybelsus en ocho ensayos de fase 3a globales aleatorizados y controlados. En siete de estos ensayos, el objetivo principal fue la evaluación de la eficacia glucémica, mientras que en el ensayo restante el objetivo principal fue la evaluación de la seguridad cardiovascular.

En los ensayos se aleatorizaron a 8.842 pacientes con diabetes tipo 2 (5.169 tratados con semaglutida), de los cuales 1.165 padecían 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 placebo o con tratamientos de referencia (sitagliptina, empagliflozina y liraglutida).

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

PIONEER 1 – Monoterapia

En un ensayo doble ciego de 26 semanas, se aleatorizaron 703 pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio para ser tratados con 3 mg de semaglutida, 7 mg de semaglutida, 14 mg de semaglutida o placebo una vez al día.

Tabla 2 Resultados de un ensayo de 26 semanas en el que se compara semaglutida con placebo en monoterapia (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, ambas en combinación con metformina

En un ensayo abierto de 52 semanas, se aleatorizaron 822 pacientes con diabetes tipo 2 para ser tratados con 14 mg de semaglutida una vez al día o 25 mg de empagliflozina una vez al día, ambas en combinación con metformina.

Tabla 3 Resultados de un ensayo de 52 semanas en el que se compara semaglutida con empagliflozina (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]	-
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 [-0,9; 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, ambas en combinación con metformina o metformina con sulfonilurea

En un ensayo doble ciego con doble simulación de 78 semanas, se aleatorizaron 1.864 pacientes con diabetes tipo 2 para ser tratados con 3 mg de semaglutida, 7 mg de semaglutida, 14 mg de semaglutida o 100 mg de sitagliptina una vez al día, en todos los casos en combinación con solo metformina o con metformina y sulfonilurea. Las reducciones de la HbA_{1c} y del peso corporal se mantuvieron a lo largo de las 78 semanas de duración del ensayo.

Tabla 4 Resultados de un ensayo de 78 semanas en el que se compara semaglutida con sitagliptina (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).

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

En un ensayo doble ciego con doble simulación de 52 semanas, se aleatorizaron 711 pacientes con diabetes tipo 2 para ser tratados con 14 mg de semaglutida, 1,8 mg de liraglutida mediante inyección subcutánea o placebo una vez al día, en todos los casos en combinación con metformina o con metformina y un inhibidor del SGLT2.

Tabla 5 Resultados de un ensayo de 52 semanas en el que se compara semaglutida con liraglutida y placebo (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 ensayo doble ciego de 26 semanas, se aleatorizaron 324 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m²) para ser tratados con 14 mg de

semaglutida o placebo una vez al día. El medicamento del ensayo se añadió al tratamiento antidiabético que el paciente recibía antes del ensayo.

Tabla 6 Resultados de un ensayo de 26 semanas en el que se compara semaglutida con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada (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, ambas en combinación con metformina, inhibidores del SGLT2, sulfonilurea o tiazolidinedionas. Ensayo con ajuste de dosis flexible

En un ensayo abierto de 52 semanas, se aleatorizaron 504 pacientes con diabetes tipo 2 para ser tratados con semaglutida (ajuste flexible de dosis de 3 mg, 7 mg y 14 mg una vez al día) o 100 mg de sitagliptina una vez al día, todas en combinación con 1 o 2 medicamentos hipoglucemiantes orales (metformina, inhibidores del SGLT2, sulfonilurea o tiazolidinedionas). La dosis de semaglutida se ajustó cada 8 semanas en función de la respuesta glucémica del paciente y su tolerancia. La dosis de 100 mg de sitagliptina fue fija. Se evaluó la eficacia y la seguridad de semaglutida en la semana 52.

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

Tabla 7 Resultados de un ensayo de 52 semanas con ajuste flexible de dosis en el que se compara semaglutida con sitagliptina (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 alcanzaron 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 ensayo doble ciego de 52 semanas, se aleatorizaron 731 pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con insulina (basal, basal/bolo o premezclada) con o sin metformina para ser tratados con 3 mg de semaglutida, 7 mg de semaglutida, 14 mg de semaglutida o placebo una vez al día.

Tabla 8 Resultados de un ensayo de 52 semanas en el que se compara semaglutida con placebo en combinación con insulina (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 al 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.

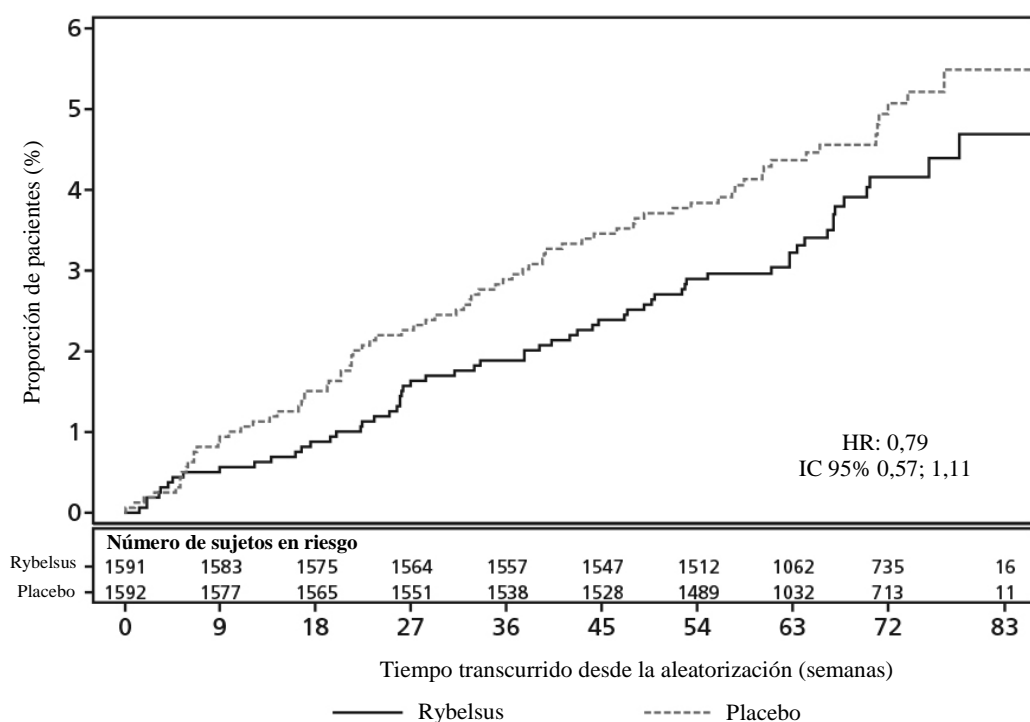
Evaluación cardiovascular

En un ensayo doble ciego (PIONEER 6), se aleatorizaron 3.183 pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular para ser tratados con 14 mg de Rybelsus una vez al día o con placebo además del tratamiento estándar. El periodo medio de observación fue de 16 meses.

El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de un episodio adverso cardiovascular grave (MACE, por sus siglas en inglés): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal.

Los pacientes aptos para participar en el ensayo tenían: 50 años de edad o más y enfermedad cardiovascular establecida y/o enfermedad renal crónica confirmada, o 60 años de edad o más y únicamente factores de riesgo cardiovascular. En total, 1.797 pacientes (56,5%) padecían enfermedad cardiovascular establecida sin enfermedad renal crónica, 354 (11,1%) presentaban únicamente enfermedad renal crónica y 544 (17,1%) sufrían tanto enfermedad cardiovascular como enfermedad renal. 488 pacientes (15,3%) presentaban únicamente factores de riesgo cardiovascular. La media de edad en el inicio del estudio fue de 66 años y el 68% de los pacientes eran hombres. La duración media de la diabetes fue de 14,9 años y el IMC medio de 32,3 kg/m². Los antecedentes médicos fueron ictus (11,7%) e infarto de miocardio (36,1%).

El número total de primeras apariciones de 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%}.



Gráfica de la incidencia acumulada del criterio de valoración principal (compuesto por muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal) con muerte por causas no cardiovasculares como riesgo competitivo.

Siglas: IC: intervalo de confianza; HR: cociente de riesgos instantáneos

Figura 1 Incidencia acumulada de la primera aparición de un MACE en el PIONEER 6

El efecto del tratamiento para el criterio de valoración principal compuesto y sus componentes en el ensayo PIONEER 6 se muestra en la Figura 2.

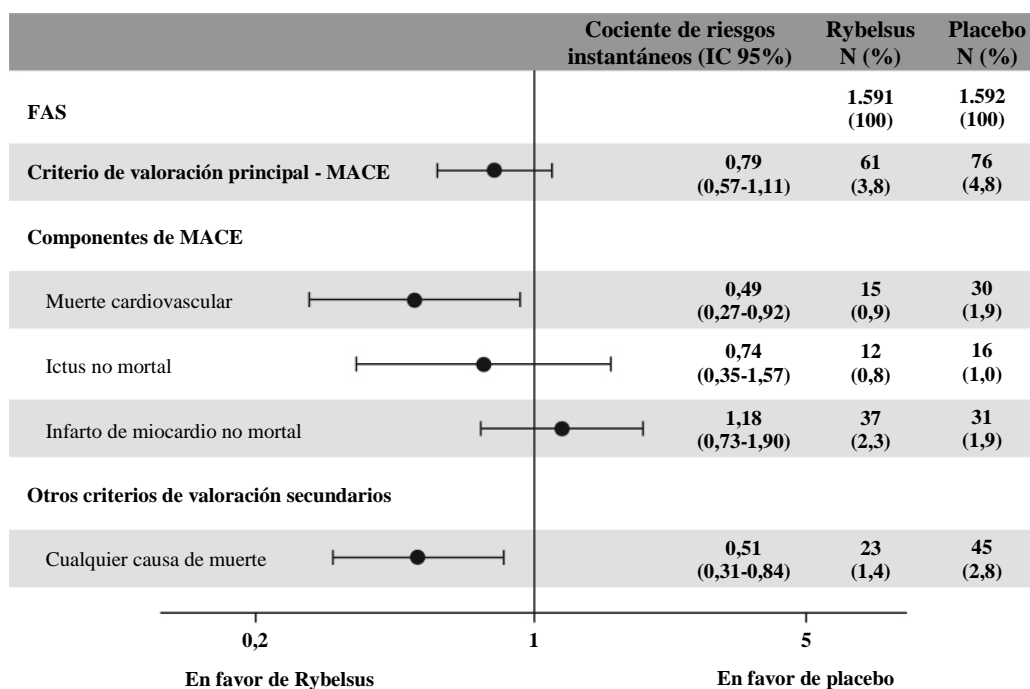


Figura 2 Efecto del tratamiento para el criterio de valoración principal compuesto, sus componentes y muerte por cualquier causa (PIONEER 6)

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.

Presión arterial

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Rybelsus en uno o más grupos de la población pediátrica en diabetes tipo 2 (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 semaglutida se ha definido ampliamente en personas sanas y pacientes con diabetes tipo 2. La concentración plasmática máxima de semaglutida se alcanzó 1 hora después de su administración oral. El estado estacionario se alcanzó tras 4-5 semanas de administración una vez al día. En pacientes con diabetes tipo 2, las concentraciones medias en estado estacionario con 7 mg y 14 mg de semaglutida fueron aproximadamente de 6,7 nmol/l y 14,6 nmol/l, 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 a semaglutida aumentó de forma 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.

La biodisponibilidad estimada de semaglutida tras su administración oral es de aproximadamente un 1%. 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 semaglutida disminuye si se administra con alimentos o grandes volúmenes de agua. Tras la toma de la dosis, un periodo de ayuno más prolongado resulta en una mayor absorción.

Distribución

El volumen de distribución absoluto estimado en sujetos con diabetes tipo 2 es de aproximadamente 8 l. Semaglutida se encuentra ampliamente unida a proteínas plasmáticas (>99%).

Biotransformación

Semaglutida se metaboliza mediante proteólisis del esqueleto peptídico y beta-oxidación secuencial de la cadena lateral del ácido graso. Se piensa que la enzima endopeptidasa neutra (NEP, por sus siglas en inglés) interviene en el metabolismo de semaglutida.

Eliminación

Las principales vías de eliminación de los metabolitos de semaglutida son la orina y las heces. Aproximadamente el 3% de la dosis absorbida se excreta como semaglutida intacta a través de la orina.

Debido a la semivida de eliminación aproximada de 1 semana, semaglutida permanecerá en la circulación durante un tiempo aproximado de 5 semanas después de la última dosis. El aclaramiento de semaglutida en pacientes con diabetes tipo 2 es de aproximadamente 0,04 l/h.

Cambio entre administración oral y subcutánea

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

Poblaciones especiales

Edad avanzada

La edad no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de semaglutida según los resultados de los ensayos clínicos con pacientes de hasta 92 años de edad.

Sexo

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

Raza y etnia

La raza (blanca, negra o afroamericana, asiática) y la etnia (hispana o latina, no hispana o latina) no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de semaglutida.

Peso corporal

El peso corporal afectó a la exposición de semaglutida. Un peso corporal elevado se asoció con una menor exposición. Semaglutida proporcionó una exposición sistémica adecuada en el intervalo de peso corporal de 40-188 kg evaluado en los ensayos clínicos.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de semaglutida. Se evaluó la farmacocinética de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave y en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis en comparación con personas con una función renal normal en un estudio en el que se administraba durante 10 días consecutivos semaglutida una vez al día. Esto también se muestra en los datos de los estudios de fase 3a realizados en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de semaglutida. Se evaluó la farmacocinética de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave en comparación con personas con función hepática normal en un estudio en el que se administraba semaglutida una vez al día durante 10 días consecutivos.

Enfermedad del tracto gastrointestinal superior

La enfermedad del tracto gastrointestinal superior (gastritis crónica y/o enfermedad por reflujo gastroesofágico) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de semaglutida. Se evaluó la farmacocinética en pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad del tracto gastrointestinal superior que recibieron dosis de semaglutida una vez al día durante 10 días consecutivos. Esto también se muestra en los datos de los estudios de fase 3a realizados en pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad del tracto gastrointestinal superior.

Población pediátrica

No se ha estudiado semaglutida en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.

Los tumores tiroideos de células C no letales observados en roedores son un efecto de clase de los agonistas del receptor del GLP-1. Según los estudios de carcinogenicidad de 2 años realizados en ratas y ratones, semaglutida causó tumores tiroideos de células C a exposiciones clínicamente relevantes. No se observó ningún otro tumor relacionado con el tratamiento. Los tumores de células C observados en roedores están provocados por un mecanismo específico no genotóxico mediado por el receptor del GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos se considera menor, pero no se puede excluir completamente.

En estudios de fertilidad realizados en ratas, semaglutida no afectó a la conducta de apareamiento ni a la fertilidad de los machos. En las ratas hembras, se observó un aumento de la duración del ciclo estral y una ligera disminución de los cuerpos lúteos (ovulaciones) en dosis que producían pérdida de peso corporal materno.

En los estudios de desarrollo embrionario realizados en ratas, semaglutida causó embriotoxicidad por debajo de exposiciones clínicamente relevantes. Semaglutida provocó disminuciones marcadas del peso corporal materno y una reducción de la supervivencia y el crecimiento embrionarios. En los fetos, se observaron importantes malformaciones esqueléticas y viscerales, con afectación de huesos largos, costillas, vértebras, cola, vasos sanguíneos y ventrículos cerebrales. Las evaluaciones mecanísticas realizadas indicaron que la embriotoxicidad estaba relacionada con una alteración del suministro de nutrientes al embrión a través del saco vitelino de la rata, mediado por el receptor del GLP-1. Debido a las diferencias entre especies en términos de anatomía y función del saco vitelino, así como de la falta de expresión del receptor del GLP-1 en el saco vitelino de primates no humanos, se

considera que es improbable que este mecanismo sea relevante en humanos. Sin embargo, no se puede excluir un efecto directo de semaglutida en el feto.

En los estudios de toxicidad para el desarrollo realizados en conejos y monos cynomolgus, se observó un aumento del número de casos de interrupción de la gestación y un ligero aumento de la incidencia de anomalías fetales con exposiciones clínicamente relevantes. Estos hallazgos coincidieron con una marcada pérdida de peso corporal materno de hasta el 16%. Se desconoce si estos efectos están relacionados con la reducción de la ingesta alimentaria materna como efecto directo del GLP-1.

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

En ratas jóvenes, semaglutida causó un retraso de la madurez sexual tanto en machos como en hembras. No obstante, estos retrasos no afectaron en modo alguno a la fertilidad ni a la capacidad reproductora de ninguno de los dos sexos, ni a la capacidad de las hembras para mantener la gestación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Salcaprozato de sodio
Povidona K90
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el blíster original para protegerlo de la luz y la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres Alu/Alu.
Tamaños de envase de los comprimidos de 3 mg: 10, 30, 60, 90 y 100 comprimidos.
Tamaños de envase de los comprimidos de 7 mg: 10, 30, 60, 90 y 100 comprimidos.
Tamaños de envase de los comprimidos de 14 mg: 10, 30, 60, 90 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03/abril/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Presentaciones, precio y condiciones de prescripción y financiación: Rybelsus 3 mg comprimidos, envase con 30 comprimidos. Rybelsus 7 mg comprimidos, envase con 30 comprimidos. Rybelsus 14 mg comprimidos, envase con 30 comprimidos. PVP IVA: 132,77€. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Cupón precinto con visado de inspección y aportación reducida. La indicación de Rybelsus en monoterapia no está financiada por el Sistema Nacional de Salud.