

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ 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 y deshidratación

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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 la clasificación por órganos y sistemas 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 por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad ^c	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	

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad del reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos Vaciamiento gástrico retardado	Pancreatitis aguda
Trastornos hepato biliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga		
Exploraciones complementarias		Aumento de lipasa Aumento de amilasa	Disminución de peso	
Trastornos del sistema nervioso			Disgeusia	

^{a)} La hipoglucemia se define como glucemia <3,0 mmol/l o <54 mg/dl.

^{b)} Las complicaciones de la retinopatía diabética constituyen una variable compuesta 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.

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

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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

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]*	-

	Semaglutida 14 mg	Empagliflozina 25 mg
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] [§]	-

	Semaglutida 7 mg	Semaglutida 14 mg	Sitagliptina 100 mg
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]*	-	-

	Semaglutida 14 mg	Liraglutida 1,8 mg	Placebo
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] [§]	-

	Semaglutida 7 mg	Semaglutida 14 mg	Placebo
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.

La variable primaria 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%}.

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

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

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

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^{quater}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rybelsus 3 mg comprimidos
semaglutida

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido contiene 3 mg de semaglutida

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sodio.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos
30 comprimidos
60 comprimidos
90 comprimidos
100 comprimidos

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral
Cómo tomar Rybelsus
Tomar con el estómago vacío a cualquier hora del día
Tomar el comprimido entero con un sorbo de agua (hasta 120 ml). No partir, triturar o masticar
Esperar al menos 30 minutos antes de comer, beber o tomar otros medicamentos orales

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rybelsus 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rybelsus 3 mg comprimidos
semaglutida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novo Nordisk A/S

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rybelsus 7 mg comprimidos
semaglutida

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido contiene 7 mg de semaglutida

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sodio.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos
30 comprimidos
60 comprimidos
90 comprimidos
100 comprimidos

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral
Cómo tomar Rybelsus
Tomar con el estómago vacío a cualquier hora del día
Tomar el comprimido entero con un sorbo de agua (hasta 120 ml). No partir, triturar o masticar
Esperar al menos 30 minutos antes de comer, beber o tomar otros medicamentos orales

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rybelsus 7 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rybelsus 7 mg comprimidos
semaglutida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novo Nordisk A/S

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rybelsus 14 mg comprimidos
semaglutida

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido contiene 14 mg de semaglutida

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sodio.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos
30 comprimidos
60 comprimidos
90 comprimidos
100 comprimidos

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral
Cómo tomar Rybelsus
Tomar con el estómago vacío a cualquier hora del día
Tomar el comprimido entero con un sorbo de agua (hasta 120 ml). No partir, triturar o masticar
Esperar al menos 30 minutos antes de comer, beber o tomar otros medicamentos orales

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rybelsus 14 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rybelsus 14 mg comprimidos
semaglutida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novo Nordisk A/S

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rybelsus y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rybelsus
3. Cómo tomar Rybelsus
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rybelsus
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rybelsus y para qué se utiliza

Rybelsus contiene el principio activo semaglutida. Es un medicamento que se utiliza para reducir los niveles de azúcar en sangre.

Rybelsus se utiliza para tratar la diabetes tipo 2 cuando no está controlada de forma adecuada con dieta y ejercicio en adultos (18 años de edad o más):

- como única medicación: cuando no se puede utilizar metformina (otro medicamento para la diabetes) o
- con otros medicamentos para la diabetes: cuando estos no son suficientes para controlar sus niveles de azúcar en sangre. Estos pueden ser medicamentos que se toman por vía oral o ser inyectados como la insulina.

Es importante que continúe con la dieta y el plan de ejercicio que le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero.

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una afección en la cual su cuerpo no produce suficiente insulina, y la insulina que produce su cuerpo no reduce el azúcar en sangre como debería. En algunos casos, su cuerpo puede producir demasiado azúcar en la sangre. Si su nivel de azúcar en sangre aumenta y permanece alto durante un largo periodo de tiempo, puede dar lugar a efectos dañinos tales como problemas cardíacos, enfermedad renal, trastornos oculares y mala circulación en las extremidades. Por este motivo es importante mantener sus niveles de azúcar en sangre dentro de un rango normal.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rybelsus

No tome Rybelsus

- si es alérgico a semaglutida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Rybelsus.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, registre el nombre y el número de lote (indicado en el cartonaje y blister) del medicamento que está tomando y proporcione esta información cuando notifique cualquier efecto adverso.

Información general

Este medicamento no es lo mismo que una insulina y no se debe usar si:

- padece diabetes tipo 1 (su cuerpo no produce nada de insulina)
- desarrolla cetoacidosis diabética. Esto es una complicación de la diabetes que se caracteriza por un alto nivel de azúcar en sangre, dificultad para respirar, confusión, sed excesiva, aliento de olor dulce o sabor dulce o metálico en la boca.

Problemas de estómago e intestinales y deshidratación

Durante el tratamiento con este medicamento, es posible que tenga náuseas, vómitos o diarrea. Estos efectos adversos pueden causar deshidratación (pérdida de líquidos). Es importante que beba suficiente líquido para prevenir la deshidratación. Esto es especialmente importante si tiene problemas renales. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Dolor de estómago intenso y continuo cuya causa pudiera ser una inflamación del páncreas

Si tiene un dolor intenso y continuo en la zona del estómago acuda al médico de inmediato, ya que podría ser un síntoma de inflamación del páncreas (pancreatitis aguda).

Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia)

La toma de una sulfonilurea o la administración de insulina con Rybelsus puede aumentar el riesgo de experimentar bajos niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia). Consulte la sección 4 para conocer los síntomas de aviso de un bajo nivel de azúcar en sangre.

Es posible que su médico le pida que mida sus niveles de azúcar en sangre. Esto ayudará a decidir si es necesario cambiar la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de bajo nivel de azúcar en sangre.

Enfermedad ocular diabética (retinopatía)

Una mejora brusca del control del nivel de azúcar en sangre puede provocar un empeoramiento temporal de la enfermedad ocular diabética. Si padece enfermedad ocular diabética y experimenta problemas oculares durante el tratamiento con este medicamento, consulte a su médico.

Respuesta al tratamiento

Si la respuesta al tratamiento con semaglutida es menor de lo esperado, puede deberse a una baja absorción por la variabilidad en la absorción y baja biodisponibilidad absoluta. Debería seguir las instrucciones indicadas en la sección 3 para conseguir un mejor efecto de semaglutida.

Niños y adolescentes

Este medicamento no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que la seguridad y eficacia no se ha establecido en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Rybelsus

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando medicamentos que contengan alguno de los siguientes componentes:

- levotiroxina (utilizada para enfermedades relacionadas con el tiroides). Esto se debe a que su médico puede necesitar comprobar sus niveles de hormonas tiroideas si está tomando Rybelsus junto con levotiroxina.
- warfarina u otros medicamentos similares orales para reducir la coagulación de la sangre (anticoagulantes orales). Puede ser necesario realizar análisis de sangre frecuentes para determinar la capacidad de coagulación de su sangre.
- si está utilizando insulina, su médico le informará de cómo reducir la dosis de insulina y le recomendará hacer seguimiento de sus niveles de azúcar en sangre de manera más frecuente con el fin de evitar hiperglucemia (alto nivel de azúcar en sangre) y cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que ocurre cuando el cuerpo no puede descomponer la glucosa porque no hay suficiente insulina).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Este medicamento no se debe utilizar durante el embarazo porque se desconoce si afecta al bebé no nacido. Por tanto, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos mientras se toma este medicamento. Si desea quedarse embarazada, consulte con su médico cómo cambiar su tratamiento ya que debe interrumpir el uso de este medicamento al menos con dos meses de antelación. Si se queda embarazada mientras usa este medicamento, consulte con su médico inmediatamente, ya que será necesario cambiarle el tratamiento.

No utilice este medicamento durante el periodo de lactancia pues se desconoce si pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Si utiliza este medicamento con una sulfonilurea o insulina, puede experimentar un bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia), lo que a su vez, puede reducir su capacidad de concentración. No conduzca o use máquinas si experimenta algún síntoma de bajo nivel de azúcar en sangre. Consulte la sección 2, “Advertencias y precauciones”, para obtener información sobre el aumento del riesgo de experimentar un bajo nivel de azúcar en sangre y la sección 4 para conocer los síntomas de aviso de un bajo nivel de azúcar en sangre. Consulte a su médico para más información.

Rybelsus contiene sodio

Este medicamento contiene 23 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada comprimido. Esto equivale al 1 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo tomar Rybelsus

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

- La dosis inicial es un comprimido de 3 mg una vez al día durante un mes.
- Después de un mes, su médico aumentará la dosis a 7 mg una vez al día.
- Es posible que su médico aumente la dosis a 14 mg una vez al día si su nivel de azúcar en sangre no se controla adecuadamente con una dosis de 7 mg una vez al día.

Su médico le prescribirá la dosis adecuada para usted. No cambie su dosis a menos que su médico se lo indique. No está recomendado tomar dos comprimidos de 7 mg para conseguir el efecto de un comprimido de 14 mg, ya que esto no se ha estudiado.

Toma de este medicamento

- Tome el comprimido de Rybelsus con el estómago vacío a cualquier hora del día.
- Tráguese el comprimido de Rybelsus entero con un sorbo de agua (hasta 120 ml). No parta, triture o mastique el comprimido, ya que no se sabe si afecta a la absorción de semaglutida.
- Después de tomar el comprimido de Rybelsus, espere al menos 30 minutos antes de ingerir la primera comida o bebida del día o tomar otros medicamentos orales. Esperar menos de 30 minutos disminuye la absorción de semaglutida.

Si toma más Rybelsus del que debe

Si toma más Rybelsus del que debe, consulte con su médico inmediatamente. Es posible que experimente efectos adversos como náuseas.

Si olvidó tomar Rybelsus

Si olvidó tomar una dosis, omita la dosis olvidada y tome la dosis normal al día siguiente.

Si interrumpe el tratamiento con Rybelsus

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultar con su médico. Si lo interrumpe, puede que aumenten sus niveles de azúcar en sangre.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- complicaciones de la enfermedad ocular diabética (retinopatía). Consulte a su médico si experimenta problemas oculares, como cambios en la visión durante el tratamiento con este medicamento.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- reacciones alérgicas graves (reacciones anafilácticas). Debe buscar inmediatamente ayuda médica e informar a su médico inmediatamente si experimenta síntomas tales como problemas respiratorios, hinchazón de la cara y la garganta, sibilancias, palpitaciones, piel pálida y fría, mareo o debilidad.
- inflamación del páncreas (pancreatitis aguda) que puede causar dolor intenso en el estómago y la espalda que no desaparece. Debe consultar a un médico de inmediato si experimenta estos síntomas.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- náuseas; este efecto desaparece normalmente con el tiempo.
- diarrea; este efecto desaparece normalmente con el tiempo.
- bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia), cuando se usa este medicamento con otros medicamentos que contienen una sulfonilurea o insulina. Puede que su médico reduzca la dosis de estos medicamentos antes de empezar a tomar este medicamento.

Los síntomas de aviso de un bajo nivel de azúcar en sangre pueden aparecer repentinamente. Algunos de estos síntomas son: sudor frío, piel fría y pálida, dolor de cabeza, palpitaciones, náuseas o apetito excesivo, cambios en la visión, somnolencia o sensación de debilidad, nerviosismo, ansiedad o confusión, dificultad de concentración o temblores.

Su médico le indicará cómo tratar el bajo nivel de azúcar en sangre y qué tiene que hacer en el caso de que presente estos síntomas de aviso.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia) cuando este medicamento se utiliza con medicamentos orales para la diabetes distintos a sulfonilurea o insulina
- vómitos
- malestar de estómago o indigestión
- estómago inflamado (gastritis); los síntomas incluyen dolor de estómago, náuseas o vómitos
- reflujo o ardor de estómago; también se denomina “enfermedad por reflujo gastroesofágico”
- dolor de estómago
- hinchazón de estómago
- estreñimiento
- cansancio
- disminución del apetito
- gases (flatulencia)
- aumento de las enzimas pancreáticas (como lipasa y amilasa) en análisis de sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- pérdida de peso
- piedras en la vesícula biliar
- eructos
- pulso rápido
- reacciones alérgicas como sarpullido, picor o ronchas
- un retraso en el vaciamiento del estómago
- cambio en el sabor de la comida y la bebida.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rybelsus

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rybelsus

- El principio activo es semaglutida. Cada comprimido contiene 3, 7 o 14 mg de semaglutida.
- Los demás componentes son salcaprozato de sodio, povidona K90, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

Aspecto de Rybelsus y contenido del envase

Los comprimidos de Rybelsus 3 mg son de color entre blanco y amarillo claro y su forma es ovalada (7,5 mm x 13,5 mm). Presentan un "3" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Los comprimidos de Rybelsus 7 mg son de color entre blanco y amarillo claro y su forma es ovalada (7,5 mm x 13,5 mm). Presentan un "7" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Los comprimidos de Rybelsus 14 mg son de color entre blanco y amarillo claro y su forma es ovalada (7,5 mm x 13,5 mm). Presentan un "14" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Los comprimidos de 3 mg, 7 mg y 14 mg se presentan en blísteres de alu/alu y los tamaños de envase disponibles son de 10, 30, 60, 90 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

Fecha de la última revisión de este prospecto: 06/2022

Otras fuentes de información

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

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para semaglutida, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

El PRAC considera que existe una relación causal, al menos con una posibilidad razonable, entre semaglutida p.a. (Rybelsus) y la disgeusia, en vista de los datos disponibles sobre la disgeusia procedentes de los ensayos clínicos y los informes espontáneos. El PRAC concluyó que la información del producto debe modificarse en consecuencia en los productos que contienen semaglutida oral (Rybelsus).

El PRAC considera que existe una relación causal, al menos con una posibilidad razonable, entre semaglutida (Ozempic, Rybelsus y Wegovy) y el vaciamiento gástrico retardado, en vista de los datos disponibles sobre el vaciamiento gástrico retardado procedentes de los ensayos clínicos. El PRAC concluyó que la información del producto debe modificarse en consecuencia en los productos que contienen semaglutida.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para semaglutida, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) semaglutida no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.