

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rybelsus 1,5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 1,5 mg de semaglutida*.

Rybelsus 4 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 4 mg de semaglutida*.

Rybelsus 9 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 9 mg de semaglutida*.

Rybelsus 25 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 25 mg de semaglutida*.

Rybelsus 50 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 50 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*.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Rybelsus 1,5 mg comprimidos

Comprimido redondo de color entre blanco y amarillo claro (6,5 mm de diámetro) con un "1,5" grabado en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Rybelsus 4 mg comprimidos

Comprimido redondo de color entre blanco y amarillo claro (6,5 mm de diámetro) con un "4" grabado en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Rybelsus 9 mg comprimidos

Comprimido redondo de color entre blanco y amarillo claro (6,5 mm de diámetro) con un "9" grabado en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Rybelsus 25 mg comprimidos

Comprimido ovalado de color entre blanco y amarillo claro (6,8 mm x 12 mm) con un "25" grabado en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Rybelsus 50 mg comprimidos

Comprimido ovalado de color entre blanco y amarillo claro (6,8 mm x 12 mm) con un "50" 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
- 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 1,5 mg una vez al día durante un mes. Al cabo de un mes, la dosis se debe aumentar a una dosis de mantenimiento de 4 mg una vez al día. Transcurrido al menos un mes con la dosis actual, si es necesario, la dosis se puede escalar a la siguiente dosis más alta. Las dosis únicas diarias de mantenimiento recomendadas son 4 mg, 9 mg, 25 mg y 50 mg.

La dosis diaria máxima recomendada de semaglutida es 50 mg. Rybelsus siempre se debe tomar como un comprimido al día. No se debe tomar más de un comprimido diario para conseguir el efecto de una dosis mayor.

Cambio de semaglutida subcutánea a semaglutida oral

El efecto del cambio entre semaglutida oral y semaglutida subcutánea no se puede predecir fácilmente porque la semaglutida oral presenta una mayor variabilidad farmacocinética en la absorción en comparación con la semaglutida subcutánea.

Los pacientes tratados con semaglutida subcutánea 0,5 mg una vez a la semana pueden pasar a semaglutida oral 4 mg o 9 mg una vez al día.

Los pacientes tratados con semaglutida subcutánea 1 mg una vez a la semana pueden pasar a semaglutida oral 9 mg o 25 mg una vez al día.

Los pacientes tratados con semaglutida subcutánea 2 mg una vez a la semana pueden pasar a semaglutida oral 25 mg o 50 mg una vez al día.

Los pacientes pueden empezar semaglutida oral (Rybelsus) una semana después de su última dosis de semaglutida subcutánea.

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 secciones 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.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia relativa al uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal terminal es limitada. Se debe extremar la precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida oral (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 después de un período de ayuno recomendado de al menos 8 horas (ver sección 5.2).
- 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, 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.

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda

Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas de receptores GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda. Por consiguiente, debe considerarse el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciado gástrico (ver sección 4.8) antes de realizar los procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe tener en consideración al tratar a pacientes con la función renal alterada, puesto que las náuseas, los vómitos y la diarrea pueden causar deshidratación, que en casos raros, 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.

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

En pacientes con retinopatía diabética tratados con insulina y semaglutida subcutánea, se ha observado un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones de la retinopatía diabética, un riesgo que no se puede excluir con la administración de semaglutida por vía oral (ver 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.

No existe experiencia con semaglutida oral 25 mg y 50 mg en pacientes con diabetes tipo 2 con retinopatía diabética no controlada o potencialmente inestable.

Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)

Los datos de estudios epidemiológicos indican un aumento del riesgo de desarrollar neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) durante el tratamiento con semaglutida. No se ha identificado un intervalo de tiempo específico para el desarrollo de NOIANA tras el inicio del tratamiento. Ante una pérdida repentina de visión, se debe realizar un examen oftalmológico, y se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida si se confirma el diagnóstico de NOIANA (ver sección 4.8).

Pacientes con gastroparesia

Los pacientes con gastroparesia tratados con semaglutida pueden experimentar acontecimientos adversos gastrointestinales más graves o severos. Semaglutida se debe utilizar con precaución en estos pacientes, y no se recomienda el uso de la semaglutida si la gastroparesia es grave (ver sección 4.8).

Respuesta al tratamiento

Se recomienda cumplir con la pauta posológica para conseguir un efecto óptimo de semaglutida. Si la respuesta al tratamiento con semaglutida es menor de la esperada, 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

1,5 mg, 4 mg y 9 mg comprimidos: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

25 mg y 50 mg comprimidos: Este medicamento contiene 23 mg de sodio por comprimido, equivalente a un 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 (Área Bajo la Curva (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 y otros derivados de la cumarina

Semaglutida no modificó el 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 el índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés), no se vieron afectados de una forma clínicamente relevante. No obstante, se han notificado casos de INR disminuido durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida. Se recomienda un control frecuente del INR al inicio del tratamiento con semaglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina.

Rosuvastatina

El 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 el 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 (1%).

Efectos de otros medicamentos sobre semaglutida

Omeprazol

No se observó ningún cambio clínicamente relevante en el 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 el 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

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces 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

No se han detectado concentraciones medibles de semaglutida en leche materna de mujeres en período de lactancia. Se encontró salcaprozato de sodio en la leche materna y algunos de sus metabolitos se excretaron en la leche materna a bajas concentraciones. 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 y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se pueden experimentar mareos principalmente durante el periodo de escalado de dosis. En el caso de que se produzcan mareos, la conducción o el uso de máquinas se deben realizar con precaución.

Cuando se 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 los ensayos de fase 3 (se describen más detalladamente en la sección 5.1) y en los informes pos-comercialización en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. Las frecuencias de las reacciones adversas (excepto las complicaciones de la retinopatía diabética y disestesia, ver notas en la Tabla 1) 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 $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Frecuencia de reacciones adversas de semaglutida oral

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad ^c	Reacción anafiláctica		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o sulfonilureas ^a	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales ^a Disminución del apetito				
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Disestesia ^c Cefalea	Disgeusia			
Trastornos oculares		Complicaciones de la			Neuropatía óptica	

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
		retinopatía diabética ^b			isquémica anterior no arterítica (NOIANA)	
Trastornos cardiacos			Aumento de la frecuencia cardiaca			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento o Dispepsia Gastritis Enfermedad del reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos Vaciamiento gástrico retardado	Pancreatitis aguda		Obstrucción intestinal ^{d, f}
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 glucosa en sangre < 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 resultados cardiovasculares 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.

^{d)} Basado en informes pos-comercialización.

^{e)} La frecuencia se basa en los resultados del ensayo PIONEER PLUS para 25 mg y 50 mg. Consulte disestesia a continuación, para mayor información. No se observaron en los ensayos de fase 3a desequilibrios en los eventos de disestesia con Rybelsus 3 mg, 7 mg y 14 mg (bioequivalentes a 1,5 mg, 4 mg y 9 mg respectivamente); sin embargo, se han notificado eventos en la experiencia poscomercialización.

^{f)} Término agrupado que abarca los términos preferentes (PTs, por sus siglas en inglés) ‘obstrucción intestinal’, ‘íleo’, ‘obstrucción del intestino delgado’.

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/paciente-año) o insulina (1,1% de los sujetos, 0,013

episodios/paciente-año). Se observaron pocos episodios (0,1% de los sujetos, 0,001 episodios/paciente-año) 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.

En PIONEER PLUS durante el tratamiento con semaglutida 25 mg y 50 mg se produjeron náuseas en el 27% y 27%, diarrea en el 13% y 14%, y vómitos en el 17% y 18% de los pacientes, respectivamente. Estos acontecimientos provocaron la interrupción del tratamiento en el 6% y el 8% de los pacientes, respectivamente.

La mayoría de los acontecimientos fueron de leves a moderados y de corta duración. Los acontecimientos se notificaron con mayor frecuencia durante el escalado de la dosis en los primeros meses de tratamiento.

Los pacientes con gastroparesia pueden experimentar efectos gastrointestinales más graves o severos cuando son tratados con semaglutida.

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

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, con 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 resultados cardiovasculares con semaglutida subcutánea. En ensayos clínicos con Rybelsus de hasta 18 meses de duración en los que participaron 6 352 pacientes con diabetes tipo 2, se notificaron acontecimientos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares en pacientes tratados con semaglutida (4,2%) y con los comparadores (3,8%).

Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)

Los resultados de varios estudios epidemiológicos de gran tamaño sugieren que la exposición a semaglutida en adultos con diabetes tipo 2 se asocia con un aumento aproximado del doble en el riesgo relativo de desarrollar NOIANA, lo que equivale aproximadamente a un caso adicional por cada 10 000 personas-año de tratamiento.

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.

Disestesia

Se notificaron eventos relacionados con un cuadro clínico de alteración de la sensibilidad cutánea como parestesia, dolor en la piel, piel sensible, disestesia y sensación de ardor en la piel en el 2,1% y el 5,2% de los pacientes tratados con semaglutida oral 25 mg y 50 mg, respectivamente. La gravedad de los acontecimientos fue de leve a moderada y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras continuaban el tratamiento.

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.

El mecanismo de acción de semaglutida para la reducción del riesgo cardiovascular es probablemente multifactorial, en parte impulsado por la disminución de la HbA_{1c} y por efectos sobre factores de riesgo cardio-renales-metabólicos conocidos, incluyendo la reducción de la presión arterial y del peso corporal, mejoras en el perfil lipídico y en la función renal, así como efectos antiinflamatorios demostrados mediante la disminución de los niveles de hsCRP (por sus siglas en inglés). No se ha establecido el mecanismo exacto para la reducción del riesgo cardiovascular.

Efectos farmacodinámicos

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

Glucosa en ayunas y posprandial

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

Secreción de glucagón

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. Los ensayos de fase 3a se realizaron con comprimidos de 3 mg, 7 mg y 14 mg de semaglutida, los cuales son bioequivalentes a 1,5 mg, 4 mg y 9 mg de semaglutida, respectivamente. En siete de estos ensayos, el objetivo principal fue la evaluación de la eficacia glucémica, mientras que en el ensayo restante (PIONEER 6) el objetivo principal fue la evaluación de los resultados cardiovasculares.

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 tenían 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).

Se evaluaron la eficacia y seguridad de semaglutida 25 mg y 50 mg una vez al día, en el ensayo en fase 3b (PIONEER PLUS) en el que se aleatorizaron 1 606 pacientes.

Se llevó a cabo un ensayo de resultados cardiovasculares de fase 3b (SOUL), que incluyó a 9 650 pacientes, con el objetivo de demostrar que la semaglutida oral reduce el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos graves (MACE, por sus siglas en inglés) en comparación con placebo, además del tratamiento estándar, en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida y/o enfermedad renal crónica.

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 mg² (Bioequivalente a 4 mg)	Semaglutida 14 mg² (Bioequivalente a 9 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).² Se ha confirmado la bioequivalencia entre las dosis de 4 mg y 7 mg y entre las dosis de 9 mg y 14 mg, ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

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 mg² (Bioequivalente a 9 mg)	Empagliflozina 25 mg
Grupo de análisis completo (N)	411	410
Semana 26		

	Semaglutida 14 mg² (Bioequivalente a 9 mg)	Empagliflozina 25 mg
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). ² Se ha confirmado la bioequivalencia entre las dosis de 9 mg y 14 mg, ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

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 mg² (Bioequivalente a 4 mg)	Semaglutida 14 mg² (Bioequivalente a 9 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]*	-

	Semaglutida 7 mg² (Bioequivalente a 4 mg)	Semaglutida 14 mg² (Bioequivalente a 9 mg)	Sitagliptina 100 mg
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). ² Se ha confirmado la bioequivalencia entre las dosis de 4 mg y 7 mg y entre las dosis de 9 mg y 14 mg, ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

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 mg² (Bioequivalente a 9 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

	Semaglutida 14 mg² (Bioequivalente a 9 mg)	Liraglutida 1,8 mg	Placebo
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. ² Se ha confirmado la bioequivalencia entre las dosis de 9 mg y 14 mg, ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

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 mg² (Bioequivalente a 9 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)		

	Semaglutida 14 mg² (Bioequivalente a 9 mg)	Placebo
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). ² Se ha confirmado la bioequivalencia entre las dosis de 9 mg y 14 mg, ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

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 flexible²	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]). ² Se ha confirmado la bioequivalencia entre las dosis de 1,5 mg y 3 mg, entre 4 mg y 7 mg y entre 9 mg y 14 mg, ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

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 mg² (Bioequivalente a 4 mg)	Semaglutida 14 mg² (Bioequivalente a 9 mg)	Placebo
Grupo de análisis completo (N)	182	181	184
Semana 26 (dosis de insulina limitada al nivel basal)			

	Semaglutida 7 mg² (Bioequivalente a 4 mg)	Semaglutida 14 mg² (Bioequivalente a 9 mg)	Placebo
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. ² Se ha confirmado la bioequivalencia entre las dosis de 4 mg y 7 mg y entre 9 mg y 14 mg, ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

PIONEER PLUS – Eficacia y seguridad de semaglutida 25 mg y 50 mg en comparación con semaglutida 14 mg una vez al día en sujetos con diabetes tipo 2

En un ensayo doble ciego de 68 semanas, se aleatorizaron 1 606 pacientes con diabetes tipo 2 que tomaban dosis estables de 1 a 3 fármacos antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas, inhibidores de SGLT2 o inhibidores de DPP-4*), para recibir dosis de mantenimiento de semaglutida 14 mg, semaglutida 25 mg o semaglutida 50 mg una vez al día.

*Los inhibidores de DPP-4 debían suspenderse en el momento de la aleatorización.

El tratamiento con semaglutida 25 mg y 50 mg una vez al día fue superior en la reducción de la HbA_{1c} y el peso corporal en comparación con semaglutida 14 mg (ver Tabla 9). Los datos de la semana 68 apoyan un efecto sostenido de semaglutida 14 mg, 25 mg y 50 mg por vía oral sobre la HbA_{1c} y el peso corporal (ver Figura 1).

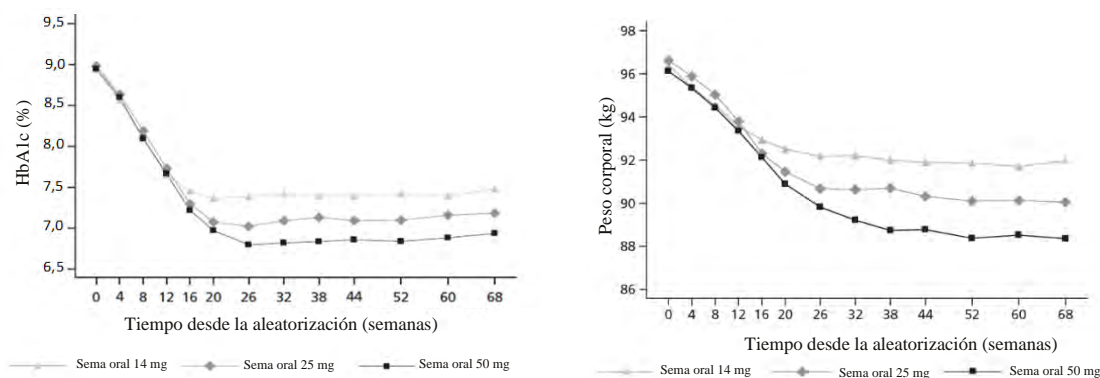


Figura 1 HbA_{1c} media y peso corporal (kg) medio desde los niveles basales hasta la semana 68

Tabla 9 Resultados de un ensayo de 52 semanas que compara semaglutida 25 mg y 50 mg con semaglutida 14 mg (PIONEER PLUS)

	Semaglutida 14 mg ² (Bioequivalente a 9 mg)	Semaglutida 25 mg	Semaglutida 50 mg
Grupo de análisis completo (N)	536	535	535
Semana 52			
HbA_{1c} (%)			
Niveles basales	8,9	9,0	8,9
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,5	-1,8	-2,0
Diferencia respecto a Rybelsus 14 mg ¹ [IC 95%]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68; -0,38]*
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} < 7,0%	39,0 [§]	50,5 [§]	63,0 [§]
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} < 6,5%	25,8 [§]	39,6 [§]	51,2 [§]
GPA (mmol/l)			
Niveles basales	10,8	11,0	10,8
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-2,3	-2,8	-3,2
Diferencia respecto a Rybelsus 14 mg ¹ [IC 95%]		-0,46 [-0,79; -0,13] [§]	-0,82 [-1,15; -0,49] [§]
Peso corporal (kg)			
Niveles basales	96,4	96,6	96,1
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-4,4	-6,7	-8,0
Diferencia respecto a Rybelsus 14 mg ¹ [IC 95%]		-2,32 [-3,11; -1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

¹Independiente de la interrupción del tratamiento o del inicio de la medicación de rescate (modelo mezcla de patrones 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 una HbA_{1c} < 7,0%", el valor p corresponde a la odds ratio. ²Se ha confirmado la bioequivalencia entre las dosis de 9 mg y 14 mg, ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

Resultados cardiovasculares

SOUL: Ensayo de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2

En un ensayo doble ciego, controlado con placebo y basado en acontecimientos, se incluyeron 9 650 pacientes de 50 años o más con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, definido como enfermedad cardiovascular establecida y/o enfermedad renal crónica. Los pacientes fueron

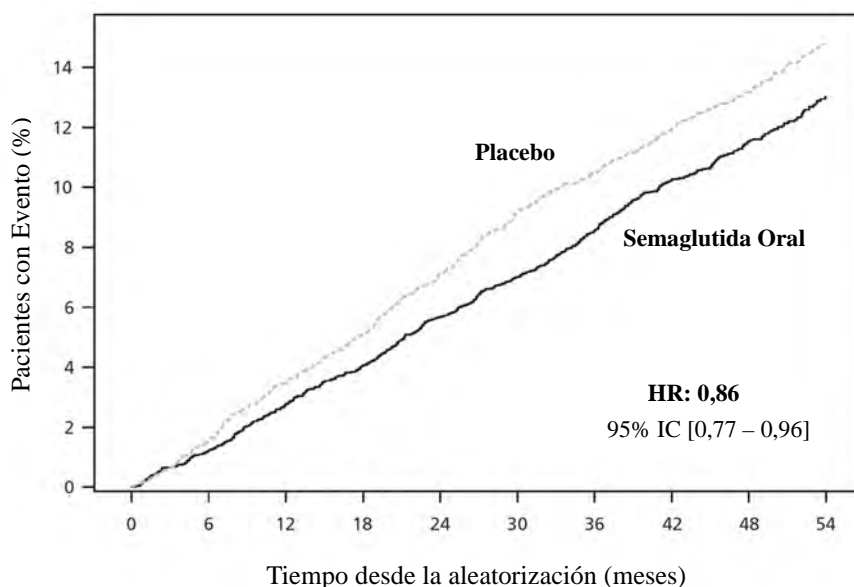
aleatorizados para recibir semaglutida 14 mg (bioequivalente a semaglutida 9 mg) una vez al día o placebo una vez al día, además del tratamiento estándar.

En total, 5 468 pacientes (56,7%) presentaban enfermedad cardiovascular establecida sin enfermedad renal crónica, 1 241 (12,9%) tenían únicamente enfermedad renal crónica y 2 620 (27,2%) presentaban ambas patologías. La edad media al inicio fue de 66,1 años, y el 71,1 % de los pacientes eran hombres. La duración media de la diabetes fue de 15,4 años, la HbA1c media fue del 8,0%, el IMC medio fue de 31,1 kg/m² y la tasa media de filtración glomerular estimada (eGFR) fue de 73,8 mL/min/1,73 m². Los antecedentes médicos incluían accidente cerebrovascular (15,4%), infarto de miocardio (40,0%) y enfermedad arterial periférica (15,7%). Al inicio, el 26,9% de los pacientes recibían tratamiento con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).

La variable primaria fue el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de un acontecimiento cardiovascular adverso grave (MACE): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. La variable primaria, tiempo hasta el primer MACE, se presentó en 1 247 de los 9 650 pacientes incluidos; entre los 4 825 pacientes tratados con semaglutida, se registraron 579 primer MACE (12,0%) , en comparación con 668 primer MACE (13,8%) que se registraron entre los 4 825 pacientes tratados con placebo.

La superioridad de semaglutida frente a placebo en la prevención de MACE se confirmó con una razón de riesgo (hazard ratio) de 0,86 [0,77; 0,96] [IC del 95%], lo que corresponde a una reducción relativa del riesgo de MACE del 14% (ver Figura 2). La reducción de MACE con semaglutida fue consistente en los subgrupos de edad, sexo, raza, etnia, IMC al inicio o nivel de deterioro de la función renal.

El análisis del primer acontecimiento renal compuesto (variable secundaria confirmatoria) presentó una razón de riesgo de 0,91 [0,80; 1,05] [IC del 95%].

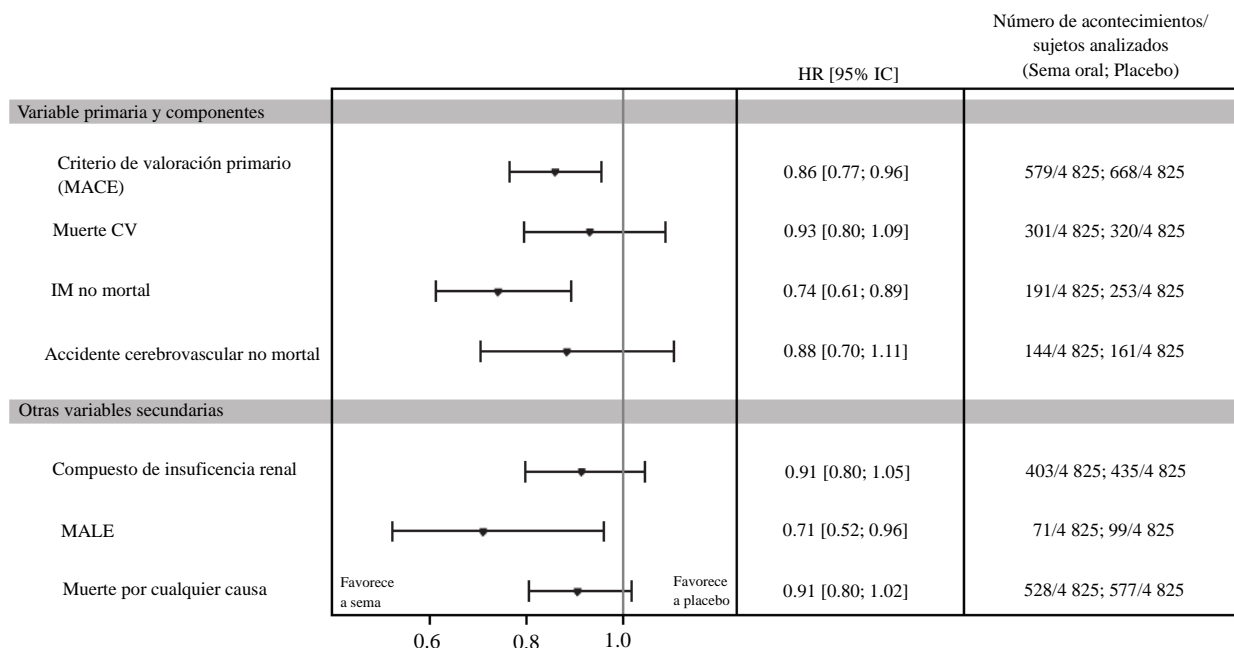


Pacientes en en riesgo										
Semaglutida Oral	4825	4743	4635	4542	4438	4346	4239	3831	2555	1346
Placebo	4825	4718	4583	4455	4322	4194	4101	3727	2517	1346

Datos del periodo en estudio y basados en el conjunto completo de análisis. Las estimaciones de incidencia acumulada se basan en el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de un MACE confirmado por el comité de adjudicación de eventos (EAC), modelando la muerte no cardiovascular como riesgo competitivo mediante el estimador de Aalen-Johansen. Los sujetos sin eventos de interés fueron censurados al final de su periodo de observación en el estudio. El tiempo desde la aleatorización hasta el primer MACE se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con el tratamiento como factor fijo categórico. La razón de riesgo y el intervalo de confianza se ajustaron al diseño secuencial del grupo utilizando el ordenamiento por razón de verosimilitud.

CV: cardiovascular; EAC: comité de adjudicación de eventos; MACE: acontecimiento cardiovascular adverso mayor.

Figura 2: Tiempo desde la aleatorización hasta el primer MACE – Gráfico de función de incidencia acumulada



Datos del periodo en estudio y basados en el conjunto completo de análisis. El tiempo desde la aleatorización hasta cada criterio de valoración se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con el tratamiento como factor fijo categórico. Los sujetos sin eventos de interés fueron censurados al final de su periodo en estudio. Para la variable primaria, la razón de riesgo (HR) y el intervalo de confianza (IC) se ajustaron al diseño secuencial del grupo utilizando el ordenamiento por razón de verosimilitud. La muerte cardiovascular incluye tanto la muerte de causa cardiovascular como la de causa indeterminada.

HR: razón de riesgo; IC: intervalo de confianza; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio.

Evento renal compuesto: criterio de valoración que incluye muerte cardiovascular, muerte renal, aparición de una reducción persistente $\geq 50\%$ en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, CKD-EPI) respecto al valor basal, aparición de eGFR persistente (CKD-EPI) < 15 mL/min/1,73 m² o inicio de tratamiento renal sustitutivo crónico (diálisis o trasplante renal).

MALE: por sus siglas en inglés, acontecimientos adversos mayores en extremidades; criterio compuesto que incluye hospitalización por isquemia aguda o crónica de extremidades.

Figura 3: Efecto del tratamiento sobre el criterio de valoración principal, sus componentes y otros criterios secundarios (SOUL)

PIONEER -6: Ensayo de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2

En un ensayo doble ciego (PIONEER 6), se aleatorizaron 3 183 pacientes, de 50 años o mayores, con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular para ser tratados con 14 mg de semaglutida (bioequivalente a semaglutida 9 mg) una vez al día o con placebo además del tratamiento estándar. El periodo medio de observación fue de 16 meses. PIONEER 6 fue un ensayo preaprobado con diseñado CVOT (por sus siglas en inglés) para establecer seguridad CV.

La variable primaria fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de un evento adverso cardiovascular mayor (MACE, por sus siglas en inglés): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal.

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 27-65,7% de los pacientes habían alcanzado una pérdida de peso $\geq 5\%$ y el 6-34,7% había alcanzado una pérdida de peso $\geq 10\%$ con semaglutida en comparación con 12-39% y 2-8% con los comparadores activos, respectivamente.

En el ensayo de resultados cardiovasculares SOUL, se observó una reducción del peso corporal desde el inicio hasta la semana 104 con semaglutida en comparación con placebo, además del tratamiento estándar (-4,22 kg frente a -1,27 kg).

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

Existen dos formulaciones de comprimidos de semaglutida:

- 1,5 mg, 4 mg y 9 mg (comprimidos redondos)
- 3 mg, 7 mg y 14 mg (comprimidos ovalados)

Se puede esperar una eficacia y seguridad similar para ambas formulaciones. Las dosis bioequivalentes de las dos formulaciones se indican en la tabla siguiente.

Tabla 10 Mismo efecto de las dos formulaciones orales

Dosis	Un comprimido redondo		Un comprimido ovalado
Dosis inicial	1,5 mg	Mismo efecto que	3 mg
Dosis de mantenimiento	4 mg	Mismo efecto que	7 mg
	9 mg	Mismo efecto que	14 mg

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 aproximadamente 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 fueron aproximadamente como se indica a continuación:

4 mg (bioequivalente a 7 mg): La concentración media fue de 7 nmol/l, y el 90% de los sujetos tratados con 7 mg de semaglutida tuvieron una concentración media entre 2 y 22 nmol/l.

9 mg (bioequivalente a 14 mg): La concentración media fue de 15 nmol/l, y el 90% de los sujetos tratados con 14 mg de semaglutida tuvieron una concentración media entre 4 y 45 nmol/l.

25 mg: La concentración media fue de 47 nmol/l y el 90% de los sujetos tratados con semaglutida 25 mg tuvieron una concentración media entre 11 y 142 nmol/l.

50 mg: La concentración media fue de 92 nmol/l y el 90% de los sujetos tratados con semaglutida 50 mg tuvieron una concentración media de entre 23 y 279 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 1-2%. 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. Se han investigado diferentes esquemas de dosificación de semaglutida. Los estudios muestran que, antes y después de la toma de la dosis, un periodo de ayuno más prolongado da lugar a una mayor absorción (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de 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 clínicamente significativo 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 40-212 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 baja, 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 hembra, 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 embriofetal 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
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

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

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

Fecha de la primera autorización: 03/abril/2020

Fecha de la última renovación: 22/noviembre/2024

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

Rybelsus 25 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 25 mg de semaglutida*.

Rybelsus 50 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 50 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.

Rybelsus 25 mg comprimidos

Comprimido ovalado de color entre blanco y amarillo claro (6,8 mm x 12 mm) con un "25" grabado en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Rybelsus 50 mg comprimidos

Comprimido ovalado de color entre blanco y amarillo claro (6,8 mm x 12 mm) con un "50" 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
- 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 la dosis actual, si es necesario, la dosis se puede escalar a la siguiente dosis más alta. Las dosis únicas diarias de mantenimiento recomendadas son 7 mg, 14 mg, 25 mg y 50 mg.

La dosis diaria máxima recomendada de semaglutida es 50 mg. Rybelsus siempre se debe tomar como un comprimido al día. No se debe tomar más de un comprimido diario para conseguir el efecto de una dosis mayor.

Cambio de semaglutida subcutánea a semaglutida oral

El efecto del cambio entre semaglutida oral y semaglutida subcutánea no se puede predecir fácilmente porque la semaglutida oral presenta una mayor variabilidad farmacocinética en la absorción en comparación con la semaglutida subcutánea.

Los pacientes tratados con semaglutida subcutánea 0,5 mg una vez a la semana pueden pasar a semaglutida oral 7 mg o 14 mg una vez al día.

Los pacientes tratados con semaglutida subcutánea 1 mg una vez a la semana pueden pasar a semaglutida oral 14 mg o 25 mg una vez al día.

Los pacientes tratados con semaglutida subcutánea 2 mg una vez a la semana pueden pasar a semaglutida oral 25 mg o 50 mg una vez al día.

Los pacientes pueden empezar semaglutida oral (Rybelsus) una semana después de su última dosis de semaglutida subcutánea.

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 secciones 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.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia relativa al uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal terminal es limitada. Se debe extremar la precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida oral (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 después de un período de ayuno recomendado de al menos 8 horas (ver sección 5.2).
- 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, 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.

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda

Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas de receptores GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda. Por consiguiente, debe considerarse el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciado gástrico (ver sección 4.8) antes de realizar los procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe tener en consideración al tratar a pacientes con la función renal alterada, puesto que las náuseas, los vómitos y la diarrea pueden causar deshidratación, que en casos raros, 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.

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

En pacientes con retinopatía diabética tratados con insulina y semaglutida subcutánea, se ha observado un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones de la retinopatía diabética, un riesgo que no se puede excluir con la administración de semaglutida por vía oral (ver 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.

No existe experiencia con semaglutida oral 25 mg y 50 mg en pacientes con diabetes tipo 2 con retinopatía diabética no controlada o potencialmente inestable.

Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)

Los datos de estudios epidemiológicos indican un aumento del riesgo de desarrollar neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) durante el tratamiento con semaglutida. No se ha identificado un intervalo de tiempo específico para el desarrollo de NOIANA tras el inicio del tratamiento. Ante una pérdida repentina de visión, se debe realizar un examen oftalmológico, y se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida si se confirma el diagnóstico de NOIANA (ver sección 4.8).

Pacientes con gastroparesia

Los pacientes con gastroparesia tratados con semaglutida pueden experimentar acontecimientos adversos gastrointestinales más graves o severos. Semaglutida se debe utilizar con precaución en estos pacientes, y no se recomienda el uso de la semaglutida si la gastroparesia es grave (ver sección 4.8).

Respuesta al tratamiento

Se recomienda cumplir con la pauta posológica para conseguir un efecto óptimo de semaglutida. Si la respuesta al tratamiento con semaglutida es menor de la esperada, 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 a un 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 (Área Bajo la Curva (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 y otros derivados de la cumarina

Semaglutida no modificó el 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 el índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés), no se vieron afectados de una forma clínicamente relevante. No obstante, se han notificado casos de INR disminuido durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida. Se recomienda un control frecuente del INR al inicio del tratamiento con semaglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina.

Rosuvastatina

El 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 el 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 (1%).

Efectos de otros medicamentos sobre semaglutida

Omeprazol

No se observó ningún cambio clínicamente relevante en el 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 el 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

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces 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

No se han detectado concentraciones medibles de semaglutida en leche materna de mujeres en período de lactancia. Se encontró salcaprozato de sodio en la leche materna y algunos de sus metabolitos se excretaron en la leche materna a bajas concentraciones. 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 y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se pueden experimentar mareos principalmente durante el periodo de escalado de dosis. En el caso de que se produzcan mareos, la conducción o el uso de máquinas se deben realizar con precaución.

Cuando se 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 los ensayos de fase 3 (se describen más detalladamente en la sección 5.1) y en los informes pos-comercialización en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. Las frecuencias de las reacciones adversas (excepto las complicaciones de la retinopatía diabética y disestesia, ver notas en la Tabla 1) se basan en el conjunto de ensayos de fase 3a, con excepción del ensayo de resultados cardiovasculares.

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 $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Frecuencia de reacciones adversas de semaglutida oral

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad ^c	Reacción anafiláctica		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o sulfonilureas ^a	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales ^a Disminución del apetito				
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Disestesia ^c Cefalea	Disgeusia			
Trastornos oculares		Complicaciones de la			Neuropatía óptica	

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
		retinopatía diabética ^b			isquémica anterior no arterítica (NOIANA)	
Trastornos cardiacos			Aumento de la frecuencia cardiaca			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento o Dispepsia Gastritis Enfermedad del reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos Vaciamiento gástrico retardado	Pancreatitis aguda		Obstrucción intestinal ^{d, f}
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 glucosa en sangre < 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 resultados cardiovasculares 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.

^{d)} Basado en informes pos-comercialización.

^{e)} La frecuencia se basa en los resultados del ensayo PIONEER PLUS para 25 mg y 50 mg. Consulte disestesia a continuación, para mayor información. No se observaron en los ensayos de fase 3a desequilibrios en los eventos de disestesia con Rybelsus 3 mg, 7 mg y 14 mg; sin embargo, se han notificado eventos en la experiencia poscomercialización.

^{f)} Término agrupado que abarca los términos preferentes (PTs, por sus siglas en inglés) 'obstrucción intestinal', 'íleo', 'obstrucción del intestino delgado'.

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/paciente-año) o insulina (1,1% de los sujetos, 0,013 episodios/paciente-año). Se observaron pocos episodios (0,1% de los sujetos, 0,001

episodios/paciente-año) 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.

En PIONEER PLUS durante el tratamiento con semaglutida 25 mg y 50 mg se produjeron náuseas en el 27% y 27%, diarrea en el 13% y 14%, y vómitos en el 17% y 18% de los pacientes, respectivamente. Estos acontecimientos provocaron la interrupción del tratamiento en el 6% y el 8% de los pacientes, respectivamente.

La mayoría de los acontecimientos fueron de leves a moderados y de corta duración. Los acontecimientos se notificaron con mayor frecuencia durante el escalado de la dosis en los primeros meses de tratamiento.

Los pacientes con gastroparesia pueden experimentar efectos gastrointestinales más graves o severos cuando son tratados con semaglutida.

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

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 resultados cardiovasculares con semaglutida subcutánea. En ensayos clínicos con Rybelsus de hasta 18 meses de duración en los que participaron 6 352 pacientes con diabetes tipo 2, se notificaron acontecimientos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares en pacientes tratados con semaglutida (4,2%) y con los comparadores (3,8%).

Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)

Los resultados de varios estudios epidemiológicos de gran tamaño sugieren que la exposición a semaglutida en adultos con diabetes tipo 2 se asocia con un aumento aproximado del doble en el riesgo relativo de desarrollar NOIANA, lo que equivale aproximadamente a un caso adicional por cada 10 000 personas-año de tratamiento.

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.

Disestesia

Se notificaron eventos relacionados con un cuadro clínico de alteración de la sensibilidad cutánea como parestesia, dolor en la piel, piel sensible, disestesia y sensación de ardor en la piel en el 2,1% y el 5,2% de los pacientes tratados con semaglutida oral 25 mg y 50 mg, respectivamente. La gravedad de los acontecimientos fue de leve a moderada y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras continuaban el tratamiento.

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.

El mecanismo de acción de semaglutida para la reducción del riesgo cardiovascular es probablemente multifactorial, en parte impulsado por la disminución de la HbA_{1c} y por efectos sobre factores de riesgo cardio-renales-metabólicos conocidos, incluyendo la reducción de la presión arterial y del peso corporal, mejoras en el perfil lipídico y en la función renal, así como efectos antiinflamatorios demostrados mediante la disminución de los niveles de hsCRP (por sus siglas en inglés). No se ha establecido el mecanismo exacto para la reducción del riesgo cardiovascular.

Efectos farmacodinámicos

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

Glucosa en ayunas y posprandial

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

Secreción de glucagón

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. Los ensayos de fase 3a se realizaron con comprimidos de 3 mg, 7 mg y 14 mg de semaglutida, los cuales son bioequivalentes a 1,5 mg, 4 mg y 9 mg de semaglutida, respectivamente. En siete de estos ensayos, el objetivo principal fue la evaluación de la eficacia glucémica, mientras que en el ensayo restante (PIONEER 6) el objetivo principal fue la evaluación de los resultados cardiovasculares.

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 tenían 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).

Se evaluaron la eficacia y seguridad de semaglutida 25 mg y 50 mg una vez al día, en el ensayo fase 3b (PIONEER PLUS) en el que se aleatorizaron 1 606 pacientes.

Se llevó a cabo un ensayo de resultados cardiovasculares de fase 3b (SOUL), que incluyó a 9 650 pacientes, con el objetivo de demostrar que la semaglutida oral reduce el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos graves (MACE, por sus siglas en inglés) en comparación con placebo, además del tratamiento estándar, en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida y/o enfermedad renal crónica.

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} (%)		

	Semaglutida 14 mg	Empagliflozina 25 mg
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

	Semaglutida 7 mg	Semaglutida 14 mg	Sitagliptina 100 mg
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

	Semaglutida 14 mg	Liraglutida 1,8 mg	Placebo
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

	Semaglutida 7 mg	Semaglutida 14 mg	Placebo
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.

PIONEER PLUS – Eficacia y seguridad de semaglutida 25 mg y 50 mg en comparación con semaglutida 14 mg una vez al día en sujetos con diabetes tipo 2

En un ensayo doble ciego de 68 semanas, se aleatorizaron 1 606 pacientes con diabetes tipo 2 que tomaban dosis estables de 1 a 3 fármacos antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas, inhibidores de SGLT2 o inhibidores de DPP-4*), para recibir dosis de mantenimiento de semaglutida 14 mg, semaglutida 25 mg o semaglutida 50 mg una vez al día.

*Los inhibidores de DPP-4 debían suspenderse en el momento de la aleatorización.

El tratamiento con semaglutida 25 mg y 50 mg una vez al día fue superior en la reducción de la HbA_{1c} y el peso corporal en comparación con semaglutida 14 mg (ver Tabla 9). Los datos de la semana 68 apoyan un efecto sostenido de semaglutida 14 mg, 25 mg y 50 mg por vía oral sobre la HbA_{1c} y el peso corporal (ver Figura 1).

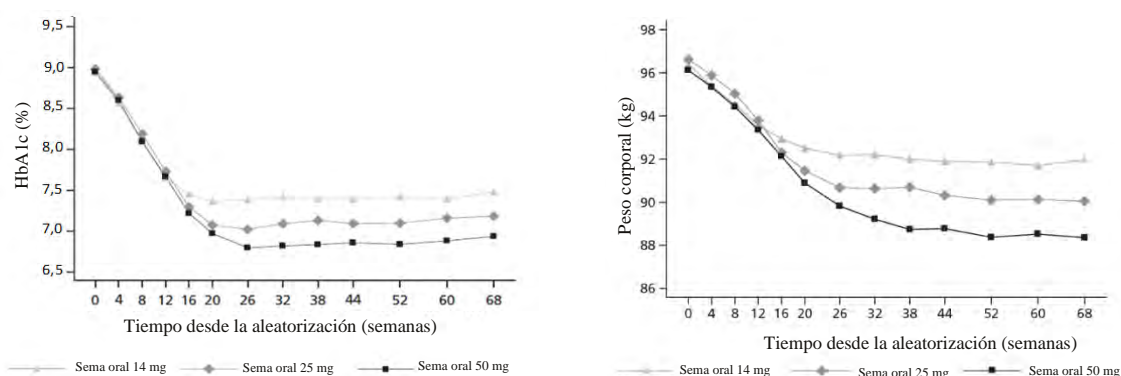


Figura 1 HbA_{1c} media y peso corporal (kg) medio desde los niveles basales hasta la semana 68

Tabla 9 Resultados de un ensayo de 52 semanas que compara semaglutida 25 mg y 50 mg con semaglutida 14 mg (PIONEER PLUS)

	Semaglutida 14 mg ² (Bioequivalente a 9 mg)	Semaglutida 25 mg	Semaglutida 50 mg
Grupo de análisis completo (N)	536	535	535
Semana 52			
HbA_{1c} (%)			
Niveles basales	8,9	9,0	8,9
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-1,5	-1,8	-2,0
Diferencia respecto a Rybelsus 14 mg ¹ [IC 95%]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68; -0,38]*
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} < 7,0%	39,0 [§]	50,5 [§]	63,0 [§]
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} < 6,5%	25,8 [§]	39,6 [§]	51,2 [§]
GPA (mmol/l)			
Niveles basales	10,8	11,0	10,8
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-2,3	-2,8	-3,2
Diferencia respecto a Rybelsus 14 mg ¹ [IC 95%]		-0,46 [-0,79; -0,13] [§]	-0,82 [-1,15; -0,49] [§]
Peso corporal (kg)			
Niveles basales	96,4	96,6	96,1
Cambio respecto a los niveles basales ¹	-4,4	-6,7	-8,0
Diferencia respecto a Rybelsus 14 mg ¹ [IC 95 %]		-2,32 [-3,11; -1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

¹Independiente de la interrupción del tratamiento o del inicio de la medicación de rescate (modelo mezcla de patrones 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 una HbA_{1c} < 7,0%", el valor p corresponde a la odds ratio. ² Se ha confirmado la bioequivalencia entre las dosis de 9 mg y 14 mg, ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

Resultados cardiovasculares

SOUL: Ensayo de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2

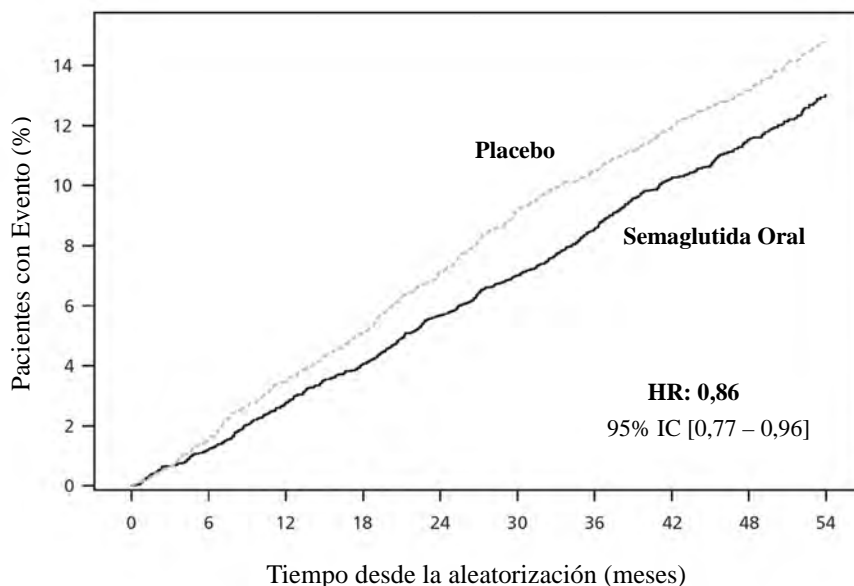
En un ensayo doble ciego, controlado con placebo y basado en acontecimientos, se incluyeron 9 650 pacientes de 50 años o más con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, definido como enfermedad cardiovascular establecida y/o enfermedad renal crónica. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir semaglutida 14 mg una vez al día o placebo una vez al día, además del tratamiento estándar.

En total, 5 468 pacientes (56,7%) presentaban enfermedad cardiovascular establecida sin enfermedad renal crónica, 1 241 (12,9%) tenían únicamente enfermedad renal crónica y 2 620 (27,2%) presentaban ambas patologías. La edad media al inicio fue de 66,1 años, y el 71,1 % de los pacientes eran hombres. La duración media de la diabetes fue de 15,4 años, la HbA_{1c} media fue del 8,0%, el IMC medio fue de 31,1 kg/m² y la tasa media de filtración glomerular estimada (eGFR) fue de 73,8 mL/min/1,73 m². Los antecedentes médicos incluían accidente cerebrovascular (15,4%), infarto de miocardio (40,0%) y enfermedad arterial periférica (15,7%). Al inicio, el 26,9% de los pacientes recibían tratamiento con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).

La variable primaria fue el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de un acontecimiento cardiovascular adverso grave (MACE): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. La variable primaria, tiempo hasta el primer MACE, se presentó en 1 247 de los 9 650 pacientes incluidos; entre los 4 825 pacientes tratados con semaglutida, se registraron 579 primer MACE (12,0%) , en comparación con 668 primer MACE (13,8%) que se registraron entre los 4 825 pacientes tratados con placebo.

La superioridad de semaglutida frente a placebo en la prevención de MACE se confirmó con una razón de riesgo (hazard ratio) de 0,86 [0,77; 0,96] [IC del 95%], lo que corresponde a una reducción relativa del riesgo de MACE del 14% (ver Figura 2). La reducción de MACE con semaglutida fue consistente en los subgrupos de edad, sexo, raza, etnia, IMC al inicio o nivel de deterioro de la función renal.

El análisis del primer acontecimiento renal compuesto (variable secundaria confirmatoria) presentó una razón de riesgo de 0,91 [0,80; 1,05] [IC del 95%].

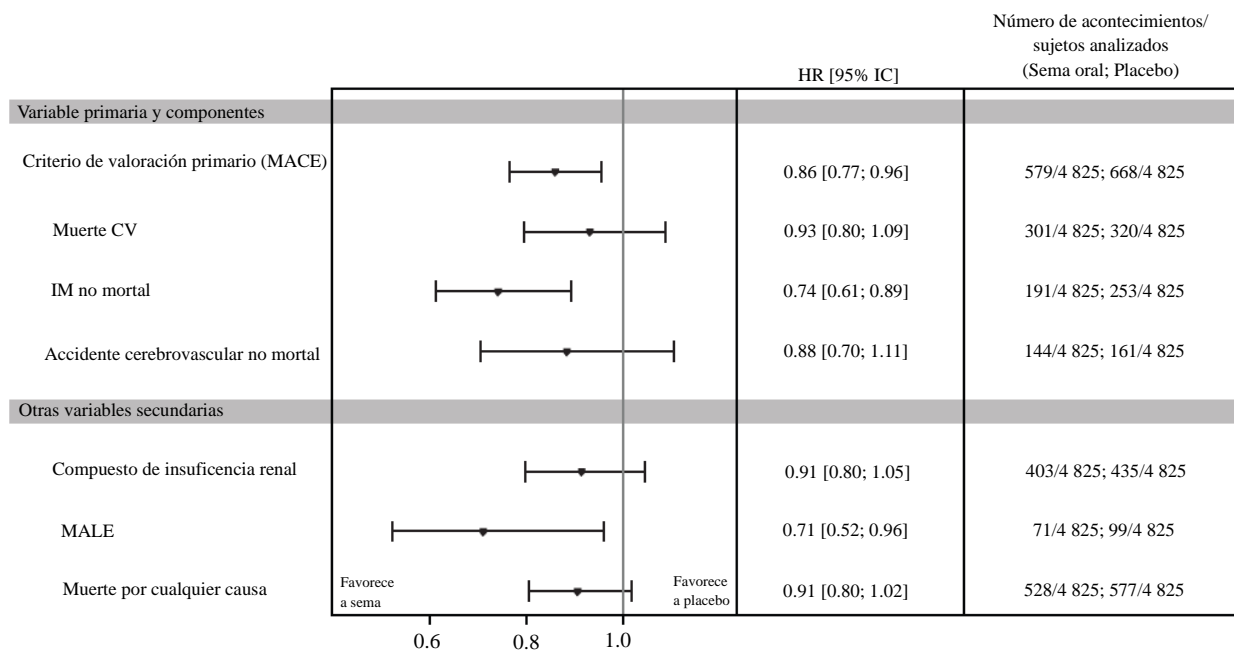


Pacientes en riesgo										
Semaglutida Oral	4825	4743	4635	4542	4438	4346	4239	3831	2555	1346
Placebo	4825	4718	4583	4455	4322	4194	4101	3727	2517	1346

Datos del periodo en estudio y basados en el conjunto completo de análisis. Las estimaciones de incidencia acumulada se basan en el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de un MACE confirmado por el comité de adjudicación de eventos (EAC), modelando la muerte no cardiovascular como riesgo competitivo mediante el estimador de Aalen-Johansen. Los sujetos sin eventos de interés fueron censurados al final de su periodo de observación en el estudio. El tiempo desde la aleatorización hasta el primer MACE se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con el tratamiento como factor fijo categórico. La razón de riesgo y el intervalo de confianza se ajustaron al diseño secuencial del grupo utilizando el ordenamiento por razón de verosimilitud.

CV: cardiovascular; EAC: comité de adjudicación de eventos; MACE: acontecimiento cardiovascular adverso mayor.

Figura 2: Tiempo desde la aleatorización hasta el primer MACE – Gráfico de función de incidencia acumulada



Datos del periodo en estudio y basados en el conjunto completo de análisis. El tiempo desde la aleatorización hasta cada criterio de valoración se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con el tratamiento como factor fijo categórico. Los sujetos sin eventos de interés fueron censurados al final de su periodo en estudio. Para la variable primaria, la razón de riesgo (HR) y el intervalo de confianza (IC) se ajustaron al diseño secuencial del grupo utilizando el ordenamiento por razón de verosimilitud. La muerte cardiovascular incluye tanto la muerte de causa cardiovascular como la de causa indeterminada.

HR: razón de riesgo; IC: intervalo de confianza; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio.

Evento renal compuesto: criterio de valoración que incluye muerte cardiovascular, muerte renal, aparición de una reducción persistente $\geq 50\%$ en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, CKD-EPI) respecto al valor basal, aparición de eGFR persistente (CKD-EPI) < 15 mL/min/1,73 m² o inicio de tratamiento renal sustitutivo crónico (diálisis o trasplante renal).

MALE: por sus siglas en inglés, acontecimientos adversos mayores en extremidades; criterio compuesto que incluye hospitalización por isquemia aguda o crónica de extremidades.

Figura 3: Efecto del tratamiento sobre el criterio de valoración principal, sus componentes y otros criterios secundarios (SOUL)

PIONEER -6: Ensayo de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2

En un ensayo doble ciego (PIONEER 6), se aleatorizaron 3 183 pacientes, de 50 años o mayores, con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular para ser tratados con 14 mg de semaglutida una vez al día o con placebo además del tratamiento estándar. El periodo medio de observación fue de 16 meses. PIONEER 6 fue un ensayo preaprobado con diseño CVOT (por sus siglas en inglés) para establecer seguridad CV.

La variable primaria fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de un evento adverso cardiovascular mayor (MACE, por sus siglas en inglés): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal.

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 27-65,7% de los pacientes habían alcanzado una pérdida de peso $\geq 5\%$ y el 6-34,7% había alcanzado una pérdida de peso $\geq 10\%$ con semaglutida en comparación con 12-39% y 2-8% con los comparadores activos, respectivamente.

En el ensayo de resultados cardiovasculares SOUL, se observó una reducción del peso corporal desde el inicio hasta la semana 104 con semaglutida en comparación con placebo, además del tratamiento estándar (-4,22 kg frente a -1,27 kg).

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

Existen dos formulaciones de comprimidos de semaglutida:

- 1,5 mg, 4 mg y 9 mg (comprimidos redondos)
- 3 mg, 7 mg y 14 mg (comprimidos ovalados)

Se puede esperar una eficacia y seguridad similar para ambas formulaciones. Las dosis bioequivalentes de las dos formulaciones se indican en la tabla siguiente.

Tabla 10 Mismo efecto de las dos formulaciones orales

Dosis	Un comprimido Redondo		Un comprimido ovalado
Dosis inicial	1,5 mg	Mismo efecto que	3 mg
Dosis de mantenimiento	4 mg	Mismo efecto que	7 mg
	9 mg	Mismo efecto que	14 mg

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 aproximadamente 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 fueron aproximadamente como se indica a continuación:

7 mg: La concentración media fue de 7 nmol/l, y el 90% de los sujetos tratados con semaglutida 7 mg tuvieron una concentración media entre 2 y 22 nmol/l.

14 mg: La concentración media fue de 15 nmol/l, y el 90% de los sujetos tratados con semaglutida 14 mg tuvieron una concentración media entre 4 y 45 nmol/l.

25 mg: La concentración media fue de 47 nmol/l y el 90% de los sujetos tratados con semaglutida 25 mg tuvieron una concentración media entre 11 y 142 nmol/l.

50 mg: La concentración media fue de 92 nmol/l y el 90% de los sujetos tratados con semaglutida 50 mg tuvieron una concentración media de entre 23 y 279 nmol/l.

La exposición sistémica a semaglutida aumentó de forma proporcional a la dosis dentro de las formulaciones (esto es, entre 7 mg y 14 mg, y entre 25 mg y 50 mg), con mayor biodisponibilidad para las concentraciones de 25 mg y 50 mg.

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% para las concentraciones de 3 mg, 7 mg y 14 mg y hasta un 2% para las concentraciones de 25 mg y 50 mg. 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. Se han investigado diferentes esquemas de dosificación de semaglutida. Los estudios muestran que, antes y después de la toma de la dosis, un periodo de ayuno más prolongado da lugar a una mayor absorción (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de 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 clínicamente significativo 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 40-212 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 baja, 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 hembra, 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

3 mg, 7 mg y 14 mg:

Salcaprozato de sodio

Povidona K90

Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio

25 mg y 50 mg:

Salcaprozato de sodio

Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 mg: 2 años.

7 mg: 30 meses.

14 mg: 30 meses.

25 mg: 3 años.

50 mg: 3 años.

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

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

Fecha de la primera autorización: 03/abril/2020

Fecha de la última renovación: 22/noviembre/2024

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 <https://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 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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 1,5 mg comprimidos
semaglutida

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido contiene 1,5 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, tras un período de ayuno recomendado de al menos 8 horas.
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.

Empujar hacia abajo y hacia atrás.

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rybelsus 1,5 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 1,5 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 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, tras un período de ayuno recomendado de al menos 8 horas.
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 4 mg comprimidos
semaglutida

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido contiene 4 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, tras un período de ayuno recomendado de al menos 8 horas.
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.

Empujar hacia abajo y hacia atrás.

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rybelsus 4 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 4 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, tras un período de ayuno recomendado de al menos 8 horas.
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 9 mg comprimidos
semaglutida

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido contiene 9mg 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, tras un período de ayuno recomendado de al menos 8 horas.
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.

Empujar hacia abajo y hacia atrás.

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rybelsus 9 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 9 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, tras un período de ayuno recomendado de al menos 8 horas.
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

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rybelsus 25 mg comprimidos
semaglutida

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido contiene 25 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, tras un período de ayuno recomendado de al menos 8 horas.
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.

Empujar hacia abajo y hacia atrás.

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rybelsus 25 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 25 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 50 mg comprimidos
semaglutida

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido contiene 50 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, tras un período de ayuno recomendado de al menos 8 horas.
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.

Empujar hacia abajo y hacia atrás.

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

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 blíster) del medicamento que está tomando y proporcione esta información cuando notifique cualquier efecto adverso.

Información general

Este medicamento no es igual que la 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.

Si sabe que va a someterse a una intervención quirúrgica en la que se someterá a anestesia (estado de sueño), informe a su médico de que está tomando Rybelsus.

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. Debe seguir las instrucciones indicadas en la sección 3 para conseguir un efecto óptimo de semaglutida.

Cambios repentinos en la visión

Si experimenta pérdida repentina o un empeoramiento rápido de la visión durante el tratamiento con este medicamento, consulte inmediatamente con su médico para recibir asesoramiento. Esto se podría deber a un efecto adverso muy raro llamado neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica

(NOIANA) (ver sección 4: Efectos adversos graves). Es posible que su médico le realice un examen oftalmológico y puede que tenga que interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico (gastroparesia)

Si tiene un vaciamiento gástrico lento (retrasado), llamado gastroparesia, el uso de Rybelsus puede causar efectos adversos gastrointestinales graves o severos. Consulte con su médico antes de utilizar Rybelsus.

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 tratar 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, debe 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. Este medicamento pasa a la leche materna, y no se sabe cómo puede afectar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Rybelsus pueda afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Algunos pacientes se pueden sentir mareados al tomar Rybelsus. Si se siente mareado, tenga especial cuidado al conducir o utilizar máquinas. Consulte con su médico para más información.

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

Comprimidos de Rybelsus 1,5 mg, 4 mg y 9 mg: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Comprimidos de Rybelsus 25 mg y 50 mg: 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 1,5 mg una vez al día durante un mes.
- Después de un mes, su médico aumentará la dosis a un comprimido de 4 mg una vez al día.
- Su médico le indicará que mantenga la dosis durante un mes como mínimo antes de aumentar a una dosis superior.
- Es posible que su médico aumente la dosis de manera escalonada a un comprimido de 9 mg, 25 mg o 50 mg una vez al día si se necesita.
- Su médico le prescribirá la dosis adecuada para usted. No modifique su dosis a menos que su médico se lo haya indicado.
- Rybelsus siempre se debe tomar como un comprimido al día. No debe tomar dos comprimidos para obtener el efecto de una dosis mayor.

Toma de este medicamento

- Tome el comprimido de Rybelsus con el estómago vacío después de un período de ayuno recomendado de al menos 8 horas.
- 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 comer, beber 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.

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas)

- Una enfermedad del ojo llamada neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), que puede causar pérdida de visión en uno de los ojos sin dolor. Debe contactar inmediatamente con su médico si experimenta una pérdida repentina o un empeoramiento progresivo de la visión (ver sección 2: “Cambios repentinos en la visión”)

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Obstrucción intestinal. Una forma grave de estreñimiento con otros síntomas como dolor de estómago, hinchazón abdominal, vómitos etc.

Otros efectos adversos

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

- 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.
- Náuseas; este efecto desaparece normalmente con el tiempo
- Diarrea; este efecto desaparece normalmente con el tiempo.

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
- Disminución del apetito
- Sensación de mareo
- Vómitos – este efecto desaparece normalmente con el tiempo y puede ocurrir con más frecuencia al aumentar la dosis a 25 mg y 50 mg
- Dolor de estómago
- Hinchazón de estómago
- Estreñimiento
- 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”
- Gases (flatulencia)

- Cansancio
- Aumento de las enzimas pancreáticas (como lipasa y amilasa) en análisis de sangre
- Cambio en la sensibilidad de la piel – este efecto desaparece normalmente con el tiempo y puede ocurrir más frecuentemente con 25 mg y 50 mg que con 1,5 mg, 4 mg y 9 mg.
- Dolor de cabeza.

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

- Reacciones alérgicas como sarpullido, picor o ronchas
- Cambio en el sabor de la comida y la bebida.
- Pulso rápido
- Eructos
- Un retraso en el vaciamiento del estómago
- Piedras en la vesícula biliar
- Pérdida de peso.

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 1,5, 4, 9, 25 o 50 mg de semaglutida.
- Los demás componentes son salcaprozato de sodio, estearato de magnesio. Ver también sección 2, “Rybelsus contiene sodio”.

Aspecto de Rybelsus y contenido del envase

Los comprimidos de Rybelsus 1,5 mg son de color entre blanco y amarillo claro y su forma es redonda (6,5 mm de diámetro). Presentan un "1,5" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Los comprimidos de Rybelsus 4 mg son de color entre blanco y amarillo claro y su forma es redonda (6,5 mm de diámetro). Presentan un "4" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Los comprimidos de Rybelsus 9 mg son de color entre blanco y amarillo claro y su forma es redonda (6,5 mm de diámetro). Presentan un "9" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Los comprimidos de Rybelsus 25 mg son de color entre blanco y amarillo claro y su forma es ovalada (6,8 mm x 12 mm). Presentan un "25" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Los comprimidos de Rybelsus 50 mg son de color entre blanco y amarillo claro y su forma es ovalada (6,8 mm x 12 mm). Presentan un "50" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Los comprimidos de 1,5 mg, 4 mg, 9 mg, 25 mg y 50 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.

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:

Otras fuentes de información

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

Prospecto: información para el paciente

Rybelsus 3 mg comprimidos
Rybelsus 7 mg comprimidos
Rybelsus 14 mg comprimidos
Rybelsus 25 mg comprimidos
Rybelsus 50 mg comprimidos
semaglutida

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 blíster) del medicamento que está tomando y proporcione esta información cuando notifique cualquier efecto adverso.

Información general

Este medicamento no es igual que la 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.

Si sabe que va a someterse a una intervención quirúrgica en la que se someterá a anestesia (estado de sueño), informe a su médico de que está tomando Rybelsus.

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. Debe seguir las instrucciones indicadas en la sección 3 para conseguir un efecto óptimo de semaglutida.

Cambios repentinos en la visión

Si experimenta pérdida repentina o un empeoramiento rápido de la visión durante el tratamiento con este medicamento, consulte inmediatamente con su médico para recibir asesoramiento. Esto se podría

deber a un efecto adverso muy raro llamado neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) (ver sección 4: Efectos adversos graves). Es posible que su médico le realice un examen oftalmológico y puede que tenga que interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico (gastroparesia)

Si tiene un vaciamiento gástrico lento (retrasado), llamado gastroparesia, el uso de Rybelsus puede causar efectos adversos gastrointestinales graves o severos. Consulte con su médico antes de utilizar Rybelsus.

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 tratar 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, debe 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. Este medicamento pasa a la leche materna, y no se sabe cómo puede afectar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Rybelsus pueda afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Algunos pacientes se pueden sentir mareados al tomar Rybelsus. Si se siente mareado, tenga especial cuidado al conducir o utilizar máquinas. Consulte con su médico para más información.

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 un comprimido de 7 mg una vez al día.
- Su médico le indicará que mantenga la dosis durante un mes como mínimo antes de aumentar a una dosis superior.
- Es posible que su médico aumente la dosis de manera escalonada a un comprimido de 14 mg, 25 mg o 50 mg una vez al día si se necesita.
- Su médico le prescribirá la dosis adecuada para usted. No modifique su dosis a menos que su médico se lo haya indicado.
- Rybelsus siempre se debe tomar como un comprimido al día. No debe tomar dos comprimidos para obtener el efecto de una dosis mayor.

Toma de este medicamento

- Tome el comprimido de Rybelsus con el estómago vacío después de un período de ayuno recomendado de al menos 8 horas.
- 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 comer, beber 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.

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas)

- Una enfermedad del ojo llamada neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), que puede causar pérdida de visión en uno de los ojos sin dolor. Debe contactar inmediatamente con su médico si experimenta pérdida repentina o un empeoramiento progresivo de la visión (ver sección 2: “Cambios repentinos en la visión”)

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Obstrucción intestinal. Una forma grave de estreñimiento con otros síntomas como dolor de estómago, hinchazón abdominal, vómitos etc.

Otros efectos adversos

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

- 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.
- Náuseas; este efecto desaparece normalmente con el tiempo
- Diarrea; este efecto desaparece normalmente con el tiempo.

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
- Disminución del apetito
- Sensación de mareo
- Vómitos – este efecto desaparece normalmente con el tiempo y puede ocurrir con más frecuencia al aumentar la dosis a 25 mg y 50 mg
- Dolor de estómago
- Hinchazón de estómago
- Estreñimiento
- 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”
- Gases (flatulencia)

- Cansancio
- Aumento de las enzimas pancreáticas (como lipasa y amilasa) en análisis de sangre
- Cambio en la sensibilidad de la piel – este efecto desaparece normalmente con el tiempo y puede ocurrir más frecuentemente con 25 mg y 50 mg que con 3 mg, 7 mg y 14 mg
- Dolor de cabeza.

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

- Reacciones alérgicas como sarpullido, picor o ronchas
- Cambio en el sabor de la comida y la bebida.
- Pulso rápido
- Eructos
- Un retraso en el vaciamiento del estómago
- Piedras en la vesícula biliar
- Pérdida de peso.

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, 14, 25 o 50 mg de semaglutida.
- Los demás componentes en los comprimidos de 3 mg, 7 mg y 14 mg son salcaprozato de sodio, povidona K90, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. Ver también sección 2, “Rybelsus contiene sodio”.
- Los demás componentes en los comprimidos de 25 mg y 50 mg son salcaprozato de sodio y estearato de magnesio. Ver también sección 2 “Rybelsus contiene sodio”.

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 Rybelsus 25 mg son de color entre blanco y amarillo claro y su forma es ovalada (6,8 mm x 12 mm). Presentan un "25" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Los comprimidos de Rybelsus 50 mg son de color entre blanco y amarillo claro y su forma es ovalada (6,8 mm x 12 mm). Presentan un "50" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

Los comprimidos de 3 mg, 7 mg, 14 mg, 25 mg y 50 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.

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:

Otras fuentes de información

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