

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rybelsus comprimidos de 3 mg

Rybelsus comprimidos de 7 mg

Rybelsus comprimidos de 14 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rybelsus comprimidos de 3 mg

Cada comprimido contiene 3 mg de semaglutida.

Rybelsus comprimidos de 7 mg

Cada comprimido contiene 7 mg de semaglutida

Rybelsus comprimidos de 14 mg

Cada comprimido contiene 14 mg de semaglutida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Rybelsus comprimidos de 3 mg

Comprimido de color blanco a amarillo claro, con forma ovalada, grabado con “3” en un lado y “novo” en el otro lado.

Rybelsus comprimidos de 7 mg

Comprimido de color blanco a amarillo claro, con forma ovalada, grabado con “7” en un lado y “novo” en el otro lado.

Rybelsus comprimidos de 14 mg

Comprimido de color blanco a amarillo claro, con forma ovalada, grabado con “14” en un lado y “novo” en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

- como monoterapia cuando se considera que la metformina es inadecuada debido a la intolerancia o las contraindicaciones
- en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

4.2 Posología y forma de administraciónPosología

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

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

Cuando Rybelsus se usa en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i o tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se puede considerar una reducción en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (consulte la sección 4.4).

Poblaciones especiales*Ancianos*

No se requiere ningún ajuste de la dosis según la edad (consulte la sección 5.2).

Insuficiencia renal

(consulte la sección 5.2).

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Modo de administración

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

- Rybelsus debe tomarse con el estómago vacío.
- Rybelsus debe tragarse entero con medio vaso de agua equivalente a 120 ml. No debe partir, triturar ni masticar el comprimido.
- Espere al menos 30 minutos antes de ingerir la primera comida o bebestible del día o de tomar otros medicamentos. Si espera menos de 30 minutos, se podría reducir la absorción de la semaglutida.

Si olvida tomar una dosis, debe saltar la dosis olvidada y debe tomar la siguiente dosis al día siguiente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Rybelsus no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni 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.**

No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, clase IV de la New York Heart Association (NYHA), ~~por sus siglas en inglés~~ **y, por lo tanto, no se recomienda el uso de semaglutida en estos pacientes.**

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

Efectos gastrointestinales

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

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha pancreatitis, se debe discontinuar el uso de Rybelsus; si ésta se confirma, no se debe reiniciar el uso de Rybelsus. ~~Se recomienda tener~~ **Se debe extremar la** precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otras señales y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de las enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Los pacientes tratados con Rybelsus en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus.

Retinopatía diabética

Se ha observado un riesgo mayor de desarrollar complicaciones de retinopatía diabética en el caso de los pacientes con dicha enfermedad tratados con insulina y semaglutida subcutánea, un riesgo que no se puede excluir con la administración de semaglutida por vía oral. Se debe extremar la precaución al usar semaglutida en pacientes con retinopatía diabética.

La rápida mejoría en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El buen control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe monitorear a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para ver su empeoramiento y se deben tratar según las guías clínicas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

Respuesta al tratamiento

Se recomienda el cumplimiento del tratamiento para conseguir un efecto óptimo de semaglutida. Si la respuesta al tratamiento con semaglutida es menor de lo esperado, el médico debe tener en cuenta que la absorción de semaglutida es muy variable y puede ser mínima (2-4% de los pacientes no tendrán ninguna exposición), y que la biodisponibilidad absoluta de semaglutida es baja.

Contenido de sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

No se observó ninguna interacción entre medicamentos clínicamente relevante con semaglutida basándose en los medicamentos evaluados. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de dosis para los medicamentos cuando se toman con Rybelsus.

Efectos de Rybelsus en otros medicamentos

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

No se observó ningún cambio clínicamente relevante en el AUC o la C_{max} de warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina, furosemida o rosuvastatina cuando se administran simultáneamente con semaglutida.

Efectos de otros medicamentos en la semaglutida

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

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

Interacción con los alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de la semaglutida (consulte la sección 4.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaMujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Lactancia

En las ratas en período de lactancia, se excretó semaglutida en la leche. Dado a que no se puede excluir el riesgo en un niño que amamanta, no se debe usar Rybelsus durante la lactancia.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas

Rybelsus no tiene ninguna influencia o tiene una influencia insignificante en la capacidad de manejar o usar máquinas. Cuando se usa en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe aconsejar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras manejan y usan máquinas (consulte la sección 4.4).

4.8 Efectos no deseadosResumen del perfil de seguridad

En 10 estudios en fase 3a, se expusieron 5.707 pacientes a Rybelsus solo o en combinación con otros medicamentos reductores de glucosa. La duración del tratamiento varió de 26 semanas a 78 semanas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, como náuseas, diarrea y vómitos. En general, estas reacciones fueron de gravedad leve o moderada y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 1 se detallan las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describen con más detalle en la sección 5.1). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en un conjunto de estudios en fase 3a, excluyendo el estudio de resultados cardiovasculares.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

Las reacciones se detallan a continuación según la clasificación de órganos y sistemas, y la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy comunes: ($\geq 1/10$); comunes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); y muy raras: ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios en fase 3a, controlados, a largo plazo

Clasificación por grupos y sistemas del MedDRA	Muy comunes	Comunes	Poco comunes	Raras
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia cuando se usa con insulina o SU*	Hipoglucemia cuando se usa con otros OAD ^a Disminución del apetito		
<u>Trastornos oculares</u>		<u>Complicaciones de la retinopatía diabética^b</u>		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Flatulencia	Erucción	<u>Pancreatitis aguda</u>
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución del peso	

^{a)} Hipoglucemia Nivel 2 (ADA 2018, $< 3,0$ mmol/l o < 54 g/dl).

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

Reacciones adversas gastrointestinales

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

Se ha notificado pancreatitis aguda confirmada por adjudicación en ensayos de fase 3a, semaglutida (<0,1%) y comparador (0,2%). En el ensayo de seguridad cardiovascular la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue 0,1% para semaglutida y 0,2% 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 seguridad cardiovascular con semaglutida subcutánea. En ensayos clínicos con Rybelsus de hasta 18 meses de duración en los que participaron 6.352 pacientes con diabetes tipo 2, se notificaron acontecimientos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares en pacientes tratados con semaglutida (4,2 %) y con los comparadores (3,8%).

Descontinuación debido a un evento adverso

La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos fue del 9 % para los pacientes tratados con Rybelsus. Los eventos adversos más frecuentes que provocaron la discontinuación fueron los gastrointestinales.

Inmunogenicidad

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

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con los agonistas del receptor del GLP-1. En los estudios en fase 3a, se observó un aumento medio de 2 latidos por minuto (lpm), entre 0 y 4 latidos por minuto (lpm), con Rybelsus. Se observó un cambio medio partiendo de frecuencias iniciales de entre 69 y 76 lpm.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento, ya que permite el monitoreo continuo del equilibrio entre los beneficios y riesgos del medicamento. Se le solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Mecanismo de acción

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

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

La semaglutida reduce la glucosa en la sangre de una manera dependiente de la glucosa estimulando la secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón cuando la glucosa en la sangre es alta. El mecanismo de disminución de la glucosa en la sangre también implica un menor retraso en el vaciado gástrico en la fase posprandial temprana. Durante la hipoglucemia, la semaglutida disminuye la secreción de insulina y no altera la secreción de glucagón. El mecanismo de la semaglutida es independiente de la vía de administración.

La semaglutida reduce el peso corporal y la masa de grasa corporal mediante la menor ingesta de energía, lo que implica un apetito reducido en general. Además, la semaglutida reduce la preferencia por los alimentos ricos en grasas.

La semaglutida ha mostrado efectos positivos en el sistema cardiovascular. Los receptores del GLP-1 se expresan en el corazón, la vasculatura, el sistema inmune y los riñones. La semaglutida tiene un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos, disminuye la presión arterial sistólica y reduce la inflamación en los estudios clínicos. En los estudios en animales, la semaglutida atenúa el desarrollo de la aterosclerosis previniendo la progresión de la placa aórtica y reduciendo la inflamación en la placa. No se ha establecido el mecanismo exacto de la reducción del riesgo cardiovascular en humanos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

Efectos farmacodinámicos

Rybelsus reduce la glucosa en ayunas y la glucosa automedida en el plasma. La aparición ocurre tempranamente con una disminución de la glucosa en ayunas dentro de la primera semana de tratamiento.

Todas las evaluaciones farmacodinámicas descritas a continuación se realizaron después de 12 semanas de tratamiento (incluyendo el escalamiento de la dosis) en estado estacionario con la inyección de 1 mg de semaglutida una vez a la semana.

Glucosa en ayunas y posprandial

La semaglutida reduce las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandial. En pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con semaglutida resultó en reducciones de glucosa en términos de cambio absoluto desde el inicio del estudio y de reducción relativa en comparación con el placebo para la glucosa en ayunas (1,6 mmol/l; reducción del 22 %), glucosa posprandial a las 2 horas (4,1 mmol/l; reducción del 37 %), media de la concentración de glucosa a las 24 horas (1,7 mmol/l; reducción del 22 %) y excursiones de glucosa posprandiales en más de 3 comidas (0,6-1,1 mmol/l).

Función de las células beta y secreción de insulina

La semaglutida mejora la función de las células beta. En comparación con el placebo, la semaglutida mejoró la respuesta a la insulina tanto de la primera como de la segunda fase, con un aumento de 3 y 2 veces, respectivamente, y una capacidad secretoria máxima de las células beta después de una prueba de estimulación con arginina en pacientes con diabetes tipo 2. Además, el tratamiento con semaglutida aumentó las concentraciones de insulina en ayunas en comparación con el placebo.

Secreción de glucagón

La semaglutida reduce las concentraciones de glucagón en ayunas y posprandial. En pacientes con diabetes tipo 2, la semaglutida resultó en las siguientes reducciones relativas en el glucagón en comparación con el placebo: glucagón en ayunas (8-21 %), respuesta del glucagón posprandial (14-15 %) y media de la concentración de glucagón a las 24 horas (12 %).

Secreción de glucagón e insulina dependiente de la glucosa

La semaglutida disminuye las altas concentraciones de glucosa en la sangre estimulando la secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón de una manera dependiente de la glucosa. Con semaglutida, la tasa de secreción de insulina en pacientes con diabetes tipo 2 fue comparable a la de sujetos sanos.

Durante la hipoglucemia inducida, la semaglutida en comparación con el placebo no alteró las respuestas contrarreguladoras del aumento de glucagón y no afectó la disminución del péptido C en pacientes con diabetes tipo 2.

Vaciado gástrico

La semaglutida provoca un menor retraso en el vaciamiento gástrico posprandial temprano, reduciendo así la velocidad en la que aparece la glucosa en la circulación posprandialmente.

Apetito, consumo de energía y elección de alimentos

La semaglutida, en comparación con el placebo, redujo la ingesta de la energía de 3 comidas *ad libitum* (a voluntad) consecutivas en un 18-35 %. Esto se confirmó por la supresión inducida de la semaglutida del apetito en estado en ayunas y posprandialmente, el mejor control de las comidas, menos antojos de comida y la preferencia relativamente baja por alimentos ricos en grasas.

Lípidos en ayunas y posprandiales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg

La semaglutida, en comparación con el placebo, disminuyó las concentraciones de triglicéridos en ayunas y de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en un 12 % y un 21 %, respectivamente. La respuesta postprandial de los triglicéridos y el colesterol VLDL a una comida rica en grasas se redujo en > 40 %.

Electrofisiología cardíaca (QTc)

El efecto de la semaglutida en la repolarización cardíaca se probó en un estudio exhaustivo de QTc. A un nivel de exposición en promedio 4 veces mayor que el de la dosis máxima recomendada de Rybelsus, la semaglutida no prolongó los intervalos de la QTc en ningún grado clínicamente relevante.

Seguridad y eficacia clínicas

Tanto la mejoría del control glucémico como la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular son una parte integral del tratamiento de la diabetes tipo 2.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de Rybelsus en ocho estudios globales, aleatorizados, controlados en fase 3a. En siete estudios, el objetivo primario fue la evaluación de la eficacia glucémica; en un estudio, el objetivo primario fue la evaluación de los resultados cardiovasculares.

Los estudios incluyeron 8.842 pacientes asignados al azar con diabetes mellitus tipo 2 (5.169 tratados con Rybelsus), incluyendo 1.164 pacientes con insuficiencia renal moderada. La eficacia de Rybelsus se comparó con el placebo o los controles activos (sitagliptina, empagliflozina y liraglutida).

En todos los estudios, el tratamiento con Rybelsus demostró mejorías clínicamente significativas en la HbA_{1c}, la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y el peso corporal. Estos efectos se mantuvieron en toda la duración del estudio de 78 semanas.

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

Estudio PIONEER 1: Monoterapia

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

En la semana 26, la monoterapia con Rybelsus de 7 mg y 14 mg una vez al día resultó en reducciones estadística y clínicamente significativas en la HbA_{1c} y el peso corporal en comparación con el placebo (Tabla 2).

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

	Rybelsus 7 mg	Rybelsus 14 mg	Placebo
Población (N) ¹	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Inicio del estudio ²	8,0	8,0	7,9
Cambio desde el inicio del estudio ³	-1,3	-1,5	-0,1
Diferencia del placebo ³ [IC del 95 %]	-1,2 [-1,5; -1,0] [§]	-1,4 [-1,7; -1,2] [§]	-

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 %²	72 [#]	80 [#]	34
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} ≤ 6,5 %²	50 [#]	68 [#]	21
FPG (mmol/l)			
Inicio del estudio ²	9,0	8,8	8,9
Cambio desde el inicio del estudio ³	-1,5	-2,0	0,2
Diferencia del placebo ³ [IC del 95 %]	-1,7 [-2,1; -1,3] [§]	-2,3 [-2,7; -1,8] [§]	-
Peso corporal (kg)			
Inicio del estudio ²	89,0	88,1	88,6
Cambio desde el inicio del estudio ³	-2,5	-4,1	-1,5
Diferencia del placebo ³ [IC del 95 %]	-1,0 [-1,8; -0,2] [§]	-2,6 [-3,4; -1,8] [§]	-
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥5 %²	29 [#]	44 [#]	16
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥10 %²	9 [#]	15 [#]	1
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2,4}	60 [#]	73 [#]	27
Pacientes (%) que lograron una reducción de la HbA_{1c} ≥1 punto de % y pérdida de peso ≥ 3 %²	39 [#]	54 [#]	11

¹ Grupo de análisis completo: Todos los pacientes aleatorizados.

² Media/proporción observada.

³ Se estimó usando un modelo mixto para medidas repetidas ajustado para el valor y región del inicio del estudio. Se excluyen los datos recopilados después de la discontinuación prematura del producto de prueba o el inicio de la medicación de rescate.

⁴ La hipoglucemia se definió como sintomática o grave emergente del tratamiento en combinación con una concentración de glucosa en la sangre <3,1 mmol/l.

[§] Estadísticamente significativo (p<0,05).

[#] Las probabilidades de lograr el objetivo (p<0,05) fueron estadísticamente significativamente mayores con Rybelsus que con placebo.

Estudio PIONEER 2: Rybelsus vs. empagliflozina, ambos en combinación con metformina

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

En la semana 26, el tratamiento con Rybelsus de 14 mg una vez al día redujo la HbA_{1c} en 1,4 puntos de %; la reducción fue estadísticamente significativamente mayor que con empagliflozina con una diferencia de tratamiento estimada de -0,5 puntos de % [-0,7; -0,4]_{IC del 95%}.

En la semana 52, Rybelsus de 14 mg una vez al día resultó en reducciones estadística y clínicamente significativas en la HbA_{1c} y el peso corporal en comparación con la empagliflozina (Tabla 3).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

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

	Rybelsus 14 mg	Empagliflozina 25 mg
Población (N)¹	411	410
HbA_{1c} (%)		
Inicio del estudio ²	8,1	8,1
Cambio desde el inicio del estudio ³	-1,3	-0,8
Diferencia de la empagliflozina ³ [IC del 95 %]	-0,5 [-0,7; -0,4] [§]	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 %²	72 [#]	47
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} ≤ 6,5 %²	54 [#]	23
FPG (mmol/l)		
Inicio del estudio ²	9,5	9,7
Cambio desde el inicio del estudio ³	-2,1	-2,0
Diferencia de la empagliflozina ³ [IC del 95 %]	-0,1 [-0,4; 0,2]	-
Peso corporal (kg)		
Inicio del estudio ²	91,9	91,3
Cambio desde el inicio del estudio ³	-4,7	-3,8
Diferencia de la empagliflozina ³ [IC del 95 %]	-0,9 [-1,6; -0,1] [§]	-
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥5 %²	47	42
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥10 %²	18 [#]	9
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2, 4}	63 [#]	44
Pacientes (%) que lograron una reducción de la HbA_{1c} ≥1 punto de % y pérdida de peso ≥ 3 %²	49 [#]	29

¹ Grupo de análisis completo: todos los pacientes aleatorizados (que cuenta un sujeto aleatorizado dos veces como un sujeto).

² Media/proporción observada.

³ Se estimó usando un modelo mixto para medidas repetidas ajustado para el valor, medicación de base y región del inicio del estudio. Se excluyen los datos recopilados después de la discontinuación prematura del producto de prueba o el inicio de la medicación de rescate.

⁴ La hipoglucemia se definió como sintomática o grave emergente del tratamiento en combinación con una concentración de glucosa en la sangre <3,1 mmol/l.

[§] Estadísticamente significativo (p<0,05).

[#] Las probabilidades de lograr el objetivo (p<0,05) fueron estadísticamente significativamente mayores con Rybelsus que con empagliflozina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg

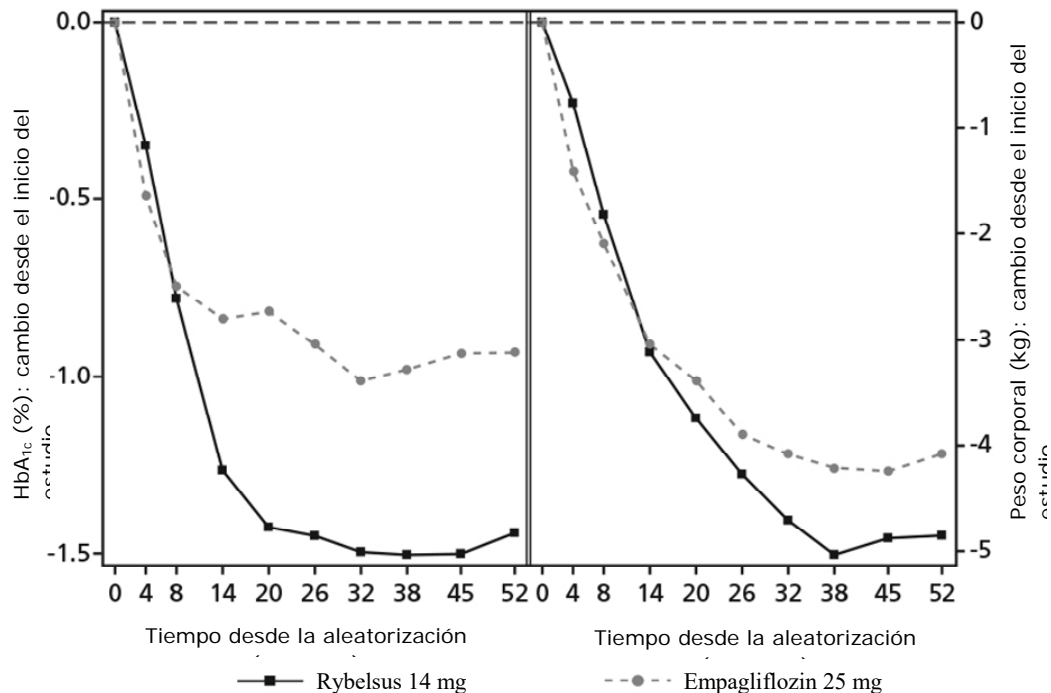


Figura 1 Media del cambio en la HbA_{1c} (%) y el peso corporal (kg) desde el inicio a la semana 52

Estudio PIONEER 3: Rybelsus vs. sitagliptina, ambos en combinación con metformina o metformina con sulfonilurea

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

En la semana 26, el tratamiento con Rybelsus de 7 mg y 14 una vez al día redujo la HbA_{1c} en 1,1 puntos de % y 1,4 puntos de %, respectivamente; la reducción fue significativamente mayor que con sitagliptina con una diferencia de tratamiento estimada de -0,3 puntos de % [-0,4; -0,2]_{IC del 95%} y -0,6 puntos de % [-0,7; -0,5]_{IC del 95%}, respectivamente.

Las reducciones en la HbA_{1c} y el peso corporal se mantuvieron durante toda la duración del estudio de 78 semanas. En la semana 78, Rybelsus de 7 mg y 14 mg una vez al día resultaron en reducciones estadística y clínicamente significativas en la HbA_{1c} y el peso corporal en comparación con la sitagliptina (Tabla 4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

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

	Rybelsus 7 mg	Rybelsus 14 mg	Sitagliptina 100 mg
Población (N) ¹	465	465	467
HbA_{1c} (%)			
Inicio del estudio ²	8,4	8,3	8,3
Cambio desde el inicio del estudio ³	-0,7	-1,1	-0,4
Diferencia de la sitagliptina ³ [IC del 95 %]	-0,3 [-0,4; -0,1] [§]	-0,7 [-0,8; -0,5] [§]	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 %²	50 [#]	52 [#]	39
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} ≤ 6,5 %²	29 [#]	36 [#]	18
FPG (mmol/l)			
Inicio del estudio ²	9,5	9,3	9,5
Cambio desde el inicio del estudio ³	-1,0	-1,8	-0,5
Diferencia de la sitagliptina ³ [IC del 95 %]	-0,5 [-0,8; -0,2] [§]	-1,2 [-1,5; -0,9] [§]	-
Peso corporal (kg)			
Inicio del estudio ²	91,3	91,2	90,9
Cambio desde el inicio del estudio ³	-2,7	-3,5	-1,1
Diferencia de la sitagliptina ³ [IC del 95 %]	-1,6 [-2,2; -0,9] [§]	-2,4 [-3,0; -1,7] [§]	-
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥5 %²	28 [#]	35 [#]	14
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥10 %²	12 [#]	12 [#]	4
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2,4}	42 [#]	42 [#]	27
Pacientes (%) que lograron una reducción de la HbA_{1c} ≥1 punto de % y una pérdida de peso ≥3 %²	31 [#]	39 [#]	16

¹Grupo de análisis completo: Todos los pacientes aleatorizados (excepto una falla de selección aleatorizada por error).

²Media/proporción observada.

³Se estimó usando un modelo mixto para medidas repetidas ajustado para el valor, medicación de base y región del inicio del estudio. Se excluyen los datos recopilados después de la discontinuación prematura del producto del estudio o el inicio de la medicación de rescate.

⁴La hipoglucemia se definió como sintomática o grave emergente del tratamiento en combinación con una concentración de glucosa en la sangre <3,1 mmol/l.

[§] Estadísticamente significativa (p<0,05).

[#] Las probabilidades de lograr el objetivo (p<0,05) fueron estadísticamente significativamente mayores con Rybelsus que con sitagliptina.

Estudio PIONEER 4: Rybelsus vs. liraglutida y placebo todos en combinación con metformina o metformina con un inhibidor del SGLT2

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

En la semana 26, el tratamiento con Rybelsus de 14 mg una vez al día redujo la HbA_{1c} en 1,3 puntos de %; la reducción fue significativamente mayor que con placebo y liraglutida con una diferencia de tratamiento estimada de -1,2 puntos de % [-1,4; -1,0]_{IC del 95%} y -0,2 puntos de % [-0,3; -0,1]_{IC del 95%}, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

En la semana 52, Rybelsus de 14 mg una vez al día resultó en reducciones estadística y clínicamente significativas en la HbA_{1c} y el peso corporal en comparación con ambos, placebo y liraglutida (Tabla 5).

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

	Rybelsus 14 mg	Liraglutida 1,8 mg	Placebo
Población (N) ¹	285	284	142
HbA_{1c} (%)			
Inicio del estudio ²	8,0	8,0	7,9
Cambio desde el inicio del estudio ³	-1,2	-0,9	0,2
Diferencia de la liraglutida ³ [IC del 95 %]	-0,3 [-0,4; -0,1] [§]	-	-
Diferencia del placebo ³ [IC del 95 %]	-1,4 [-1,6; -1,2] [§]	-	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 %²	69 [*]	63	18
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} ≤ 6,5 %²	50 ^{#,*}	38	5
FPG (mmol/l)			
Inicio del estudio ²	9,3	9,3	9,2
Cambio desde el inicio del estudio ³	-1,9	-1,5	-0,3
Diferencia de la liraglutida ³ [IC del 95 %]	-0,4 [-0,7; 0,0] [§]		
Diferencia del placebo ³ [IC del 95 %]	-1,6 [-2,0; -1,1] [§]		
Peso corporal (kg)			
Inicio del estudio ²	92,9	95,5	93,2
Cambio desde el inicio del estudio ³	-5,0	-3,1	-1,2
Diferencia de la liraglutida ³ [IC del 95 %]	-1,8 [-2,6; -1,0] [§]	-	-
Diferencia del placebo ³ [IC del 95 %]	-3,8 [-4,8; -2,7] [§]	-	-
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥ 5 %²	49 ^{#,*}	26	12
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥ 10 %²	18 ^{#,*}	8	4
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2, 4}	65 ^{#,*}	55	16
Pacientes (%) que lograron una reducción de la HbA_{1c} ≥1 punto de % y una pérdida de peso ≥3 %²	50 ^{#,*}	32	6

¹Grupo de análisis completo: todos los pacientes aleatorizados.

² Media/proporción observada.

³ Se estimó usando un modelo mixto para medidas repetidas ajustado para el valor, medicación de base y región del inicio del estudio. Se excluyen los datos recopilados después de la discontinuación prematura del producto de prueba o el inicio de la medicación de rescate.

⁴ La hipoglucemia se definió como sintomática o grave emergente del tratamiento en combinación con una concentración de glucosa en la sangre <3,1 mmol/l.

[§] Estadísticamente significativo (p<0,05).

[#] Las probabilidades de lograr el objetivo (p<0,05) fueron estadísticamente significativamente mayores con Rybelsus que con liraglutida.

^{*} Las probabilidades de lograr el objetivo (p<0,05) fueron estadísticamente significativamente mayores con Rybelsus que con placebo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

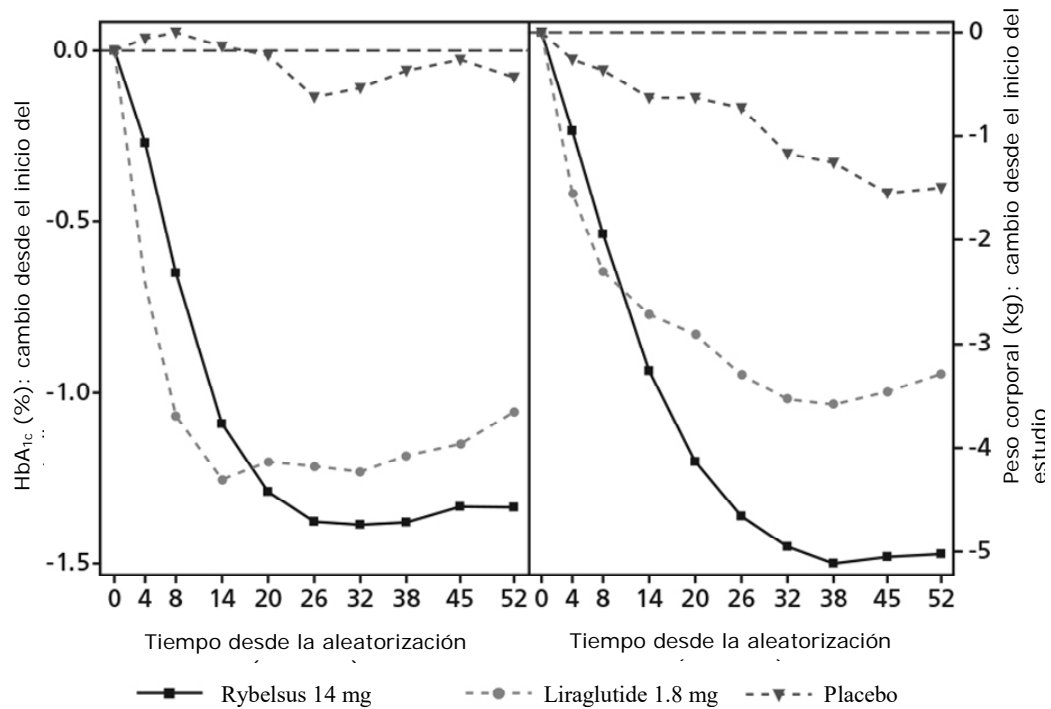


Figura 2 Media del cambio en la HbA_{1c} (%) y el peso corporal (kg) desde el inicio del estudio a la semana 52

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

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

En la semana 26, el tratamiento con Rybelsus de 14 mg una vez al día resultó en reducciones estadística y clínicamente significativas en la HbA_{1c} y el peso corporal en comparación con el placebo (Tabla 6). El perfil de eficacia y seguridad de Rybelsus en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada estuvo en línea con el perfil de la clase del agonista del receptor del GLP-1.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

Tabla 6 Resultados de un estudio que comparó Rybelsus con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada en la semana 26 (PIONEER 5)

	Rybelsus 14 mg	Placebo
Población (N) ¹	163	161
HbA_{1c} (%)		
Inicio del estudio ²	8,0	7,9
Cambio desde el inicio del estudio ³	-1,1	-0,1
Diferencia del placebo ³ [IC del 95 %]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 %²	63 [#]	21
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} ≤ 6,5 %²	44 [#]	6
FPG (mmol/l)		
Inicio del estudio ²	9,1	9,1
Cambio desde el inicio del estudio ³	-1,6	-0,1
Diferencia del placebo ³ [IC del 95 %]	-1,5 [-2,1; -0,9] [§]	-
Peso corporal (kg)		
Inicio del estudio ²	91,3	90,4
Cambio desde el inicio del estudio ³	-3,7	-1,1
Diferencia del placebo ³ [IC del 95 %]	-2,7 [-3,5; -1,9] [§]	-
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥ 5 %²	40 [#]	10
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥ 10%²	10 [#]	0
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2,4}	56 [#]	16
Pacientes (%) que lograron una reducción de la HbA_{1c} ≥1 punto de % y una pérdida de peso ≥3 %²	46 [#]	8

¹Grupo de análisis completo: Todos los pacientes aleatorizados.

² Media/proporción observada.

³ Se estimó usando un modelo mixto para medidas repetidas ajustado para el valor, medicación de base, estado renal y región del inicio del estudio. Se excluyen los datos recopilados después de la discontinuación prematura del producto de prueba o el inicio de la medicación de rescate.

⁴ La hipoglucemia se definió como sintomática o grave emergente del tratamiento en combinación con una concentración de glucosa en la sangre <3,1 mmol/l.

[§] Estadísticamente significativo (p<0,05).

[#] Las probabilidades de lograr el objetivo (p<0,05) fueron estadísticamente significativamente mayores con Rybelsus que con placebo.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

En la semana 52, la proporción de pacientes en tratamiento con Rybelsus de 3 mg, 7 mg y 14 mg fue del 9 %, 30 % y 59 %, respectivamente. La proporción observada de pacientes que lograron un nivel de HbA_{1c} <7,0 % para la semana 52 fue mayor con Rybelsus en comparación con sitagliptina. Las probabilidades de lograr una HbA_{1c} <7,0 % fueron estadísticamente significativamente mayores con Rybelsus que con sitagliptina (Tabla7).

Para los pacientes tratados con Rybelsus, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la satisfacción total del tratamiento, la conveniencia y la flexibilidad en comparación con sitagliptina en la semana 52. Además, Rybelsus redujo significativamente la frecuencia de hiperglucemia percibida por el paciente en comparación con sitagliptina en la semana 52.

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

	Rybelsus Dosis flexible	Sitagliptina 100 mg
Población (N) ¹	253	251
HbA_{1c} (%)		
Inicio del estudio ²	8,3	8,3
Cambio desde el inicio del estudio ³	-1,4	-0,7
Diferencia de la sitagliptina ³ [IC del 95 %]	-0,7 [-0,9; -0,5] [§]	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 %²	63 [#]	28
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} ≤ 6,5 %²	36 [#]	14
FPG (mmol/l)		
Inicio del estudio ²	9,8	9,8
Cambio desde el inicio del estudio ³	-2,5	-1,4
Diferencia de la sitagliptina ³ [IC del 95 %]	-1,1 [-1,5; -0,7] [§]	-
Peso corporal (kg)		
Inicio del estudio ²	88,9	88,4
Cambio desde el inicio del estudio ³	-2,9	-0,8
Diferencia de la sitagliptina ³ [IC del 95 %]	-2,2 [-2,9; -1,5] [§]	-
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥ 5 %²	28 [#]	13
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥ 10 %²	6 [#]	3
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2,4}	48 [#]	17
Pacientes (%) que lograron una reducción de la HbA_{1c} ≥1 punto de % y una pérdida de peso ≥3 %²	38 [#]	11

¹ Grupo de análisis completo: todos los pacientes aleatorizados.

² Media/proporción observada.

³ Se estimó usando un modelo mixto para medidas repetidas ajustado para el valor, medicación de base y región del inicio del estudio. Se excluyen los datos recopilados después de la discontinuación prematura del producto de prueba o el inicio de la medicación de rescate.

⁴ La hipoglucemia se definió como sintomática o grave emergente del tratamiento en combinación con una concentración de glucosa en la sangre <3,1 mmol/l.

[§] Estadísticamente significativo (p<0,05).

[#] Las probabilidades de lograr el objetivo (p<0,05) fueron estadísticamente significativamente mayores con Rybelsus que con sitagliptina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg

Estudio PIONEER 8: Rybelsus vs. placebo, ambos en combinación con insulina con o sin metformina

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

En la semana 26, el tratamiento con Rybelsus de 7 mg y 14 una vez al día redujo la HbA_{1c} en 1,0 puntos de % y 1,4 puntos de %, respectivamente; la reducción fue estadísticamente significativamente mayor que con placebo con una diferencia de tratamiento estimada de -1,0 puntos de % [-1,2; -0,8]_{IC del 95%} y -1,4 puntos de % [-1,6; -1,2]_{IC del 95%}, respectivamente.

En la semana 52, Rybelsus de 7 mg y 14 mg resultaron en reducciones estadística y clínicamente significativas en la HbA_{1c} y el peso corporal en comparación con el placebo (Rybelsus de 7 mg y 14 mg estadísticamente significativamente mejoraron la satisfacción total del tratamiento en comparación con el placebo en la semana 52. Además, Rybelsus de 7 mg and 14 mg redujeron estadísticamente significativamente la frecuencia percibida por el paciente de hiperglucemia más que con el placebo en la semana 52.

Tabla 8). Rybelsus redujo la dosis diaria total de insulina requerida estadísticamente significativamente más que el placebo en la semana 52.

Rybelsus de 7 mg y 14 mg estadísticamente significativamente mejoraron la satisfacción total del tratamiento en comparación con el placebo en la semana 52. Además, Rybelsus de 7 mg and 14 mg redujeron estadísticamente significativamente la frecuencia percibida por el paciente de hiperglucemia más que con el placebo en la semana 52.

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

	Rybelsus 7 mg	Rybelsus 14 mg	Placebo
Población (N) ¹	182	181	184
HbA_{1c} (%)			
Inicio del estudio ²	8,2	8,2	8,2
Cambio desde el inicio del estudio ³	-0,8	-1,2	0,0
Diferencia del placebo ³ [IC del 95 %]	-0,9 [-1,1; -0,6] [§]	-1,3 [-1,5; -1,0] [§]	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7,0 %²	47 [#]	64 [#]	10
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} ≤ 6,5 %²	26 [#]	49 [#]	2
FPG (mmol/l)			
Inicio del estudio ²	8,5	8,3	8,3
Cambio desde el inicio del estudio ³	-1,2	-1,5	0,0
Diferencia del placebo ³ [IC del 95 %]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-1,5 [-2,1; -1,0] [§]	-
Peso corporal (kg)			
Inicio del estudio ²	87,1	84,6	86,0
Cambio desde el inicio del estudio ³	-2,9	-4,3	0,6
Diferencia del placebo ³ [IC del 95 %]	-3,5 [-4,5; -2,6] [§]	-4,9 [-5,9; -3,9] [§]	-
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥ 5 %²	36 [#]	49 [#]	5

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg

Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso $\geq 10\%$²	14 [#]	17 [#]	0
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c}<7,0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2,4}	33 [#]	41 [#]	5
Pacientes (%) que lograron una reducción de la HbA_{1c} ≥ 1 punto de % y pérdida de peso $\geq 3 \%$²	29 [#]	45 [#]	2

¹Grupo de análisis completo: todos los pacientes aleatorizados.

² Media/proporción observada.

³ Se estimó usando un modelo mixto para medidas repetidas ajustado para el valor, medicación de base y región del inicio del estudio. Se excluyen los datos recopilados después de la discontinuación prematura del producto de prueba o el inicio de la medicación de rescate.

⁴ La hipoglucemia se definió como sintomática o grave emergente del tratamiento en combinación con una concentración de glucosa en la sangre $< 3,1$ mmol/l.

[§] Estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

[#] Las probabilidades de lograr el objetivo ($p < 0,05$) fueron estadísticamente significativamente mayores con Rybelsus que con placebo.

Prevención de eventos cardiovasculares

Se han realizado dos estudios de resultados cardiovasculares que examinaron los efectos de la semaglutida versus el placebo sobre el riesgo de eventos cardiovasculares; el estudio SUSTAIN 6 con inyección de semaglutida y el estudio PIONEER 6 con semaglutida en una formulación de comprimido (Rybelsus).

Estudio SUSTAIN 6

En un estudio de 104 semanas, doble ciego, 3.297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en alto riesgo cardiovascular fueron asignados al azar a una inyección de semaglutida de 0,5 mg una vez a la semana, o una inyección de semaglutida de 1 mg una vez a la semana o placebo además del estándar de cuidado seguido a partir de entonces por dos años.

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

Los pacientes aptos para ingresar en el estudio debían tener: 50 años de edad o más y con enfermedad cardiovascular establecida y/o enfermedad renal crónica, o bien, 60 años de edad o más y solo con factores de riesgo cardiovascular. En total, 1.940 pacientes (58,8 %) tenían enfermedad cardiovascular establecida sin enfermedad renal crónica; 353 (10,7 %) tenían enfermedad renal crónica solamente y 442 (13,4 %) tenían ambas, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal. 562 pacientes (17,0 %) tenían factores de riesgo cardiovascular solamente. La media de edad al inicio del estudio fue de 65 años y el 61 % de los pacientes eran hombres. La duración media de la diabetes fue de 13,9 años y la media del IMC fue de 33 kg/m². El historial médico incluyó accidente cerebrovascular (12,2 %), infarto de miocardio (32,5 %) y enfermedad arterial periférica (13,7 %).

El número total del primer MACE fue de 254: 108 (6,6 %) con semaglutida y 146 (8,9 %) con placebo. El tratamiento con semaglutida resultó en una reducción del 26 % en el riesgo de MACE que comprendió muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal (HR: 0,74 [0,58; 0,95]_{IC del 95%}).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg

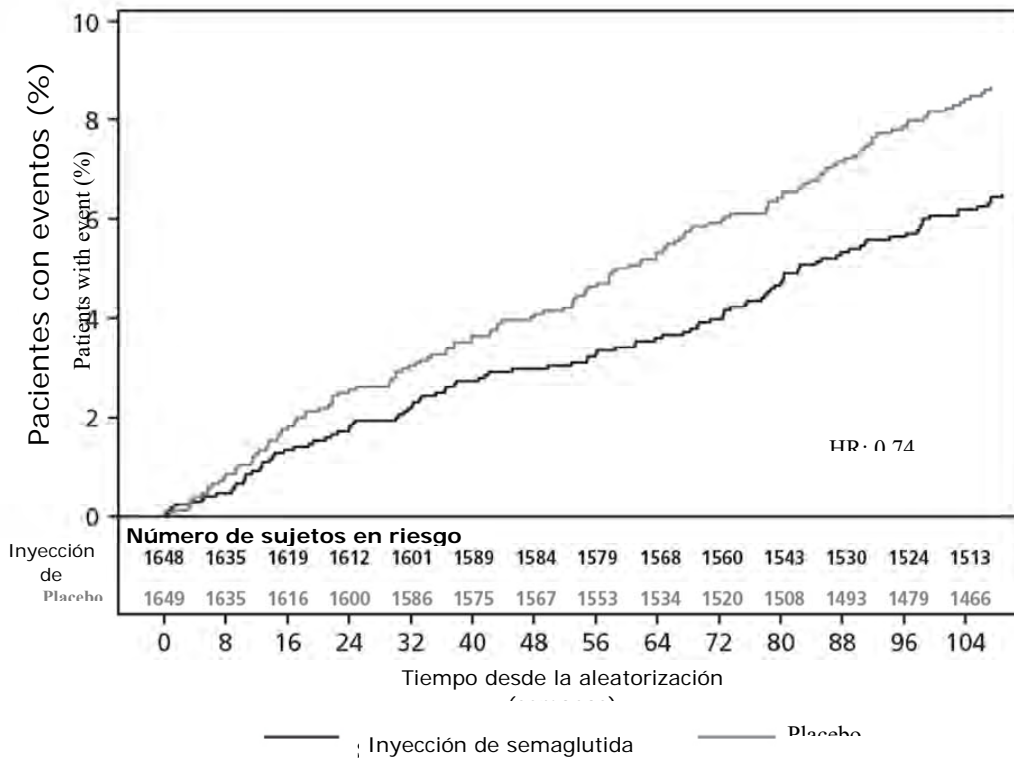


Gráfico de Kaplan-Meier del resultado primario (un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal).
Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgo

Figura 3 Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera aparición de un MACE en el estudio SUSTAIN 6

El efecto del tratamiento para el criterio de valoración compuesto primario y sus componentes en el estudio SUSTAIN 6 se muestra en la Figura 4.

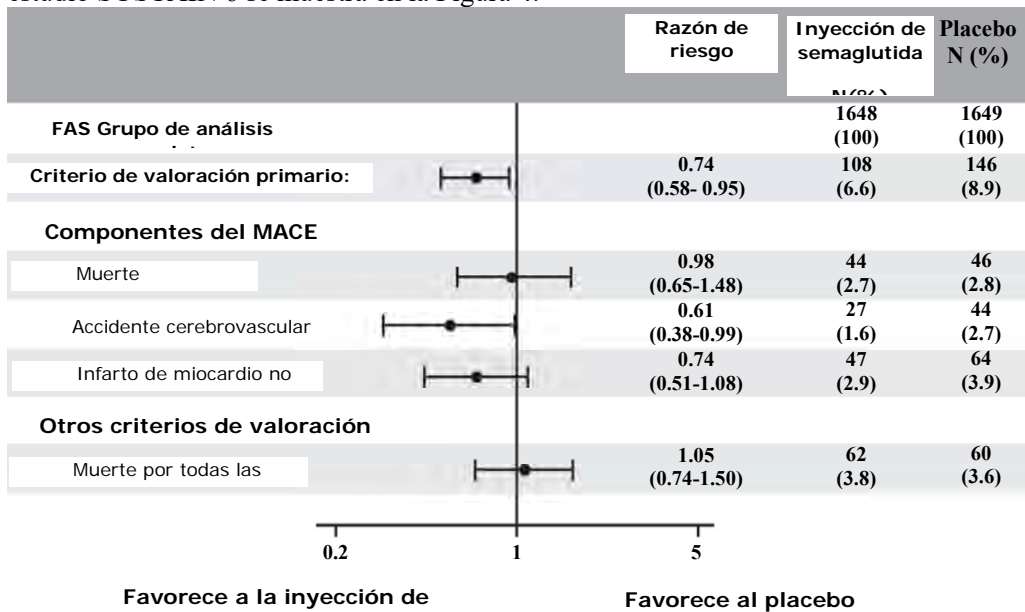


Figura 4 Diagrama de bosque: efecto del tratamiento para el criterio de valoración compuesto primario, sus componentes y la muerte por todas las causas (SUSTAIN 6)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg

Estudio PIONEER 6

En un estudio doble ciego, 3.183 pacientes con diabetes tipo 2 en alto riesgo cardiovascular fueron asignados al azar a Rybelsus de 14 mg una vez al día o placebo además del estándar de cuidado. La media del período de observación fue de 16 meses.

El criterio de valoración primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de un evento MACE: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal.

Los pacientes aptos para ingresar en el estudio debían tener: 50 años de edad o más y con enfermedad cardiovascular establecida y/o enfermedad renal crónica, o bien, 60 años de edad o más y solo con factores de riesgo cardiovascular. En total, 1.797 pacientes (56,5%) tenían enfermedad cardiovascular establecida sin enfermedad renal crónica; 354 (11,1%) tenían enfermedad renal crónica solamente y 544 (17,1%) tenían ambas, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal. 488 pacientes (15,3%) tenían factores de riesgo cardiovascular solamente. La media de edad al inicio del estudio fue de 66 años y el 68% de los pacientes eran hombres. La duración media de la diabetes fue de 14,9 años y la media del IMC fue de 32,2 kg/m². El historial médico incluyó accidente cerebrovascular (11,7 %) e infarto de miocardio (36,1 %).

El número total del criterio de valoración del primer MACE fue de 137: 61 (3,8 %) con Rybelsus y 76 (4,8 %) con placebo. El análisis del tiempo hasta el primer MACE resultó en una HR de 0,79 [0,57; 1,11]_{IC del 95%}, lo que indicó una reducción del 21 % en el riesgo de MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal) con Rybelsus.

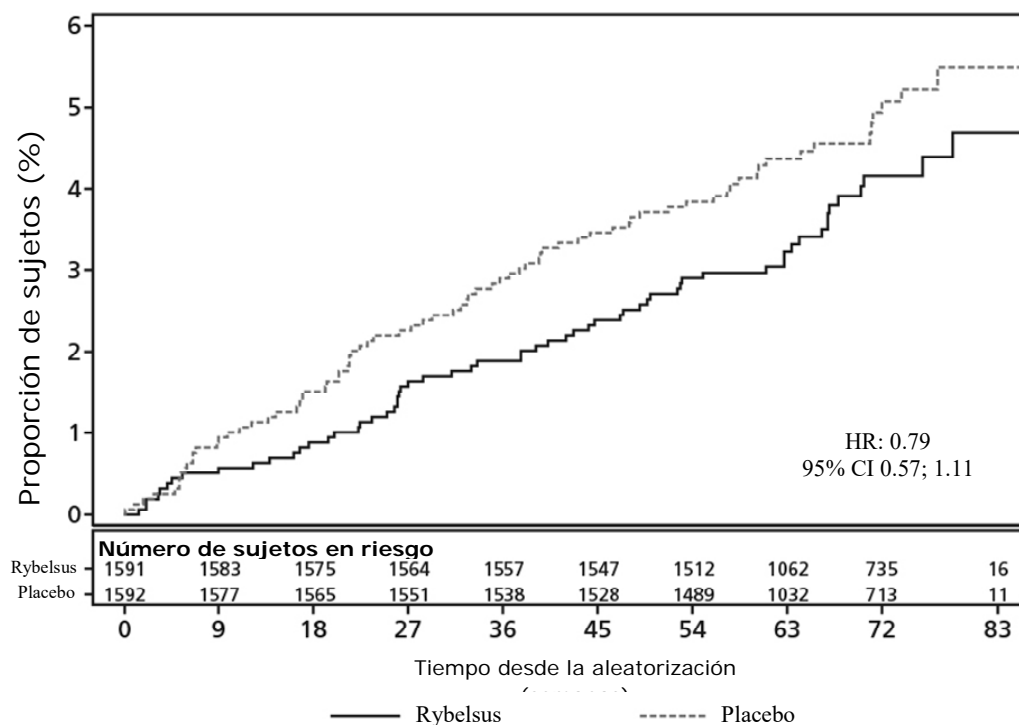


Gráfico de la incidencia acumulada del resultado primario (un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal) con la muerte no cardiovascular como el riesgo competidor.

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgo

Figura 5 Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera aparición de un MACE en el estudio PIONEER 6

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg

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

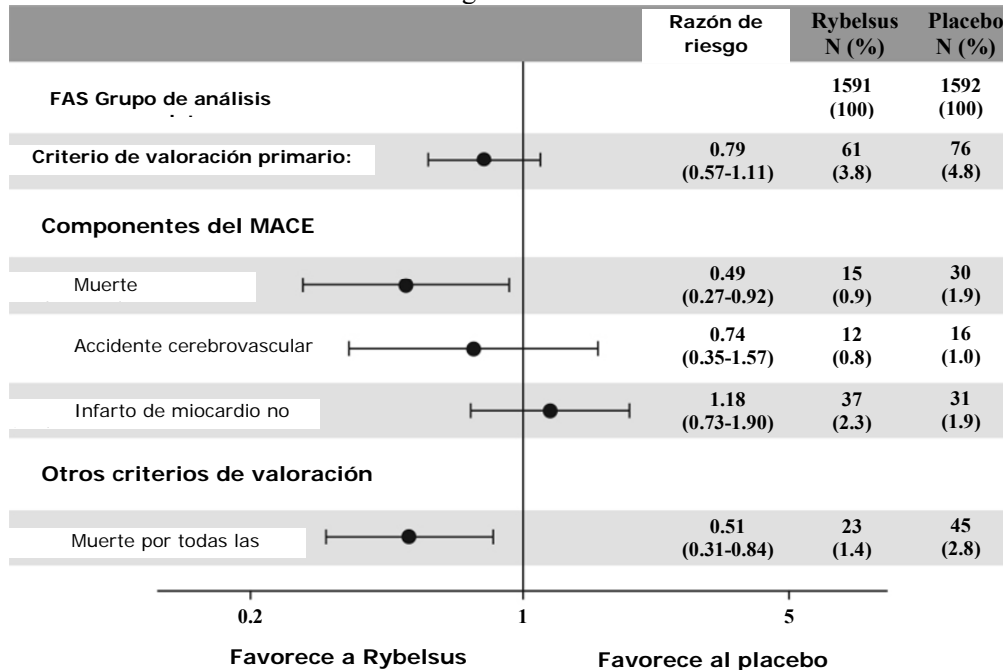


Figura 6 Diagrama de bosque: efecto del tratamiento para el criterio de valoración compuesto primario, sus componentes y la muerte por todas las causas (PIONEER 6)

Análisis combinado de los estudios SUSTAIN 6 y PIONEER 6

Se demostró una reducción consistente del riesgo cardiovascular en los estudios SUSTAIN 6 y PIONEER 6, que se corroboró por un análisis que incluyó datos de ambos estudios. En este análisis, los pacientes tratados con semaglutida tuvieron un menor riesgo estadísticamente significativo de la primera aparición de MACE en comparación con el placebo. La HR estimada fue de 0,76 [0,62; 0,92]_{IC del 95%}.

Proporción de pacientes que lograron los objetivos de HbA_{1c}

Hasta el 80 % de los pacientes lograron una HbA_{1c} <7,0 %. Las probabilidades de lograr una HbA_{1c} <7,0 % fueron significativamente mayores con Rybel sus que con sitagliptina, empagliflozina y placebo. Hasta el 68 % de los pacientes lograron una HbA_{1c} ≤ 6,5 %. Las probabilidades de lograr una HbA_{1c} <6,5 % fueron significativamente mayores con Rybel sus que con sitagliptina, empagliflozina, liraglutida y placebo.

Hasta el 73% de los pacientes lograron una HbA_{1c} ≤ 7,0 % sin hipoglucemia grave o sintomática confirmada por la glucosa en la sangre y sin aumento de peso. Las probabilidades de lograr el objetivo fueron significativamente mayores con Rybel sus que con placebo, sitagliptina, empagliflozina y liraglutida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

Peso corporal (kg)

Rybelsus de 14 mg se asoció con una reducción sostenida del peso en la duración de los estudios (hasta -5,0 kg desde el inicio del estudio hasta el punto de tiempo final). Rybelsus de 14 mg, usado como monoterapia o en combinación con 1-2 productos reductores de glucosa, resultó en una reducción estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con placebo, sitagliptina, liraglutida y empagliflozina.

Hasta un 49 % y un 18 % de los pacientes lograron una pérdida de peso de ≥ 5 % y ≥ 10 %, respectivamente. Las probabilidades de lograr una pérdida de peso de ≥ 5 % y ≥ 10 % fueron significativamente mayores con Rybelsus de 14 mg que con placebo, sitagliptina y liraglutida.

Glucosa plasmática en ayunas

El tratamiento con Rybelsus redujo la FPG en hasta 2,5 mmol/l en los estudios en fase 3a. Las reducciones se mantuvieron hasta la semana 78.

Función de las células beta y resistencia a la insulina

La función de las células beta medida por la evaluación del modelo homeostático para la función de las células beta (HOMA-B) y la resistencia a la insulina medida por la evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) en general mejoró con Rybelsus de 7 mg y Rybelsus de 14 mg.

Factores de riesgo cardiovascular

El tratamiento con Rybelsus redujo la presión arterial sistólica en hasta 7 mmHg y las concentraciones de proteína C reactiva en hasta un 35% y mejoró el perfil de los lípidos en ayunas (por ejemplo, la reducción de triglicéridos en hasta cerca del 13%).

5.2 Propiedades farmacocinéticasAbsorción

La semaglutida está coformulada con salcaprozato sódico que facilita la absorción de la semaglutida después de la administración oral. La absorción de semaglutida ocurre predominantemente en el estómago.

La farmacocinética de la semaglutida se ha caracterizado ampliamente en sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima de la semaglutida se produjo 1 hora después de la dosis. La exposición del estado estacionario se alcanzó después de 4 a 5 semanas de administración una vez al día. En los pacientes con diabetes tipo 2, las concentraciones promedio del estado estacionario fueron aproximadamente 6,7 nmol/l y 14,6 nmol/l, respectivamente. La exposición sistémica de la semaglutida aumentó de manera proporcional a la dosis.

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

La absorción de la semaglutida disminuye si se toma con alimentos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

Distribución

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

Biotransformación/Metabolismo

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

Eliminación

Las principales vías de excreción del material relacionado con la semaglutida son a través de la orina y las heces. Aproximadamente el 3 % de la dosis absorbida se excreta como semaglutida intacta a través de la orina.

Con una vida media de eliminación de aproximadamente 1 semana, la semaglutida estará presente en la circulación durante aproximadamente 5 semanas después de la última dosis. La depuración de la semaglutida en pacientes con diabetes tipo 2 es aproximadamente 0,04 L/h.

Cambio entre administración oral y subcutánea

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

Poblaciones especiales*Ancianos*

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

Género

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

Raza y etnia

La raza (blanca, negra o afroamericana, asiática) y el origen étnico (hispano o latino, no hispano ni latino) no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la semaglutida.

Peso corporal

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

Insuficiencia renal

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

semaglutida. Esto también se demostró para sujetos con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal según los datos de los estudios en fase 3a.

Insuficiencia hepática

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

Enfermedad del tracto gastrointestinal(GI) superior

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

Población pediátrica

La semaglutida no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RYBELSUS COMPRIMIDOS 3 mg**

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes****De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario****6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

6.3 Vida útil**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario****6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

No almacenar a temperatura superior a 30 °C. Almacenar en el envase blíster original para protegerlo de la humedad y la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de aluminio/aluminio.

Tamaños de envase de **X** comprimidos en blisters.

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No hay requisitos especiales.