

Rybelsus® 3, 7, 14 mg tabletas - IPP basado en CCDS versión 12.1 - SOUL

Nombre del producto

Rybelsus® 3 mg tabletas

Rybelsus® 7 mg tabletas

Rybelsus® 14 mg tabletas

Denominación común internacional (DCI): semaglutida.

Principio activo, concentración y forma farmacéutica

Tableta para administración oral.

Una tableta contiene 3 mg, 7 mg o 14 mg de semaglutida.

Semaglutida es un agonista del receptor del péptido humano similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), producido en la *Saccharomyces Cerevisiae* mediante tecnología de ADN recombinante seguida por purificación proteica.

Código ATC

A10BJ06

Ruta de administración

Administración oral.

Aspecto del producto

Las tabletas son de color blanco a amarillo claro, con forma ovalada, grabadas con '3', '7' o '14' en un lado y 'novo' en el otro.

Indicaciones

Rybelsus® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Posología y método de administración

Posología

Esquema posológico

La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día por un (1) mes. Luego de un (1) mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales en el control glucémico, luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes (*Ver sección de datos de eficacia y seguridad clínica*).

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

Rybelsus® 3, 7, 14 mg tabletas - IPP basado en CCDS versión 12.1 - SOUL

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (*Ver sección de precauciones y advertencias*).

No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥65 años).

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad.

Género

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (*Ver sección de datos farmacocinéticos*).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida (*Ver sección de datos farmacocinéticos*).

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay data disponible

Vía de administración

Rybelsus® es una tableta para uso oral una vez al día.

Rybelsus® debe tomarse con el estómago vacío. Esta debe tragarse entera con máximo medio vaso de agua, que equivale a 120 ml. No divida, macere ni mastique la tableta. Espere al menos 30 minutos antes de su primera comida o bebida del día o para tomar otros medicamentos orales. Esperar menos de 30 minutos puede disminuir la absorción de semaglutida.

Dosis olvidada

Si olvida una dosis, esta debe omitirse, y la siguiente dosis debe tomarse al siguiente día.

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

El efecto de cambiar entre semaglutida oral y subcutánea no se puede predecir fácilmente debido a la alta variabilidad farmacocinética de semaglutida oral. La exposición con semaglutida oral 14 mg una vez al día es comparable a la exposición de semaglutida subcutánea 0,5 mg una vez a la semana. Una dosis oral equivalente a 1,0 mg de semaglutida subcutánea no ha sido establecida.

Contraindicaciones

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

Advertencias Precauciones y de uso

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética ha sido reportada en pacientes insulino-dependientes quienes la han descontinuado rápidamente o redujeron la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1.

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardíaca congestiva *New York Heart Association (NYHA) clase IV* y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes.

No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

Hay experiencia limitada en pacientes con una historia de gastroparesia severa. Use con precaución en esos pacientes.

No use este medicamento si está amamantando. El medicamento pasa a la leche materna y se desconoce cómo afecta al bebé.

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda

Se han informado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron GLP-1 RA sometidos a anestesia general o sedación profunda a pesar del cumplimiento informado de las recomendaciones de ayuno preoperatorio. Por lo tanto, se debe considerar el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso del vaciado gástrico antes de realizar procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

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 de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación de las enzimas pancreáticas por sí solas no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética

La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, sin embargo, no pueden descartarse otras causas. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Rybelsus® no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el aumento escalonado de la dosis. Manejar u operar maquinaria debe hacerse con cuidado si sufre de mareo.

Cuando se utiliza combinada con sulfonilurea o insulina, se debe aconsejar a los pacientes que tomen precauciones con el fin de evitar hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

En el estudio de resultados cardiovasculares (SOUL), que incluyó a 9,650 adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida y/o enfermedad renal crónica, el perfil de seguridad fue consistente con el perfil de seguridad de Rybelsus® observado en los estudios de fase 3a.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3 (*se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica*) y en informes posteriores a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las frecuencias de las reacciones adversas (excepto las complicaciones de la retinopatía diabética, consulte la nota al pie de la Tabla 1) se basan en un grupo de los estudios de fase 3a, sin incluir el estudio de resultados cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro: ($< 1/10000$); y desconocido (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 1 Frecuencia de reacciones adversas de semaglutida oral

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Desconocid o
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad ^c	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o Sulfonilurea ^a	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales ^a Disminución del apetito			
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética ^b			
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca		

Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos Retraso en el vaciamiento gástrico	Pancreatitis aguda	Obstrucción intestinal ^{e,f}
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga			
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso		
Trastornos del sistema nervioso		Mareos Dolor de cabeza	Disgeusia		

^a Hipoglucemia definida como glucosa en sangre < 3.0 mmol/L o <54 mg/dL

^b Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco frecuente). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

^c Término agrupado que cubre también eventos adversos relacionados a hipersensibilidad tales como rash y urticaria.

^e Reportes de fuentes post-comercialización

^f Término agrupado que abarca los Términos Preferidos (PTs) obstrucción intestinal, íleo, obstrucción del intestino delgado

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (<0,1 % de los pacientes, <0.001 eventos/paciente-año) o insulina (1,1 % de los pacientes, 0,013 eventos/paciente-año). Se observaron pocos episodios (0,1 % de pacientes, 0,001 eventos/paciente-año) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presentó náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3^a, semaglutida (<0.1%) y el comparador (0.2%). En el estudio de desenlaces cardiovasculares, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo. En el estudio de resultados cardiovasculares de fase 3b SOUL, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue del 0,4% para semaglutida y del 0.4% para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años con semaglutida subcutánea, en el que participaron 3297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3,0 %), en comparación con el placebo (1,8 %). Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

En los estudios clínicos con Rybelsus® de hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4,2%) y el comparador (3,8%).

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con agonistas del receptor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos.

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

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos

Tiroxina.

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima ($C_{m\acute{a}x}$) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina y otros derivados de cumarina

Semaglutida no cambió el ABC o $C_{m\acute{a}x}$ de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, se han informado casos de disminución del INR durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida. Al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR.

Rosuvastatina

El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida

Rybelsus® 3, 7, 14 mg tabletas - IPP basado en CCDS versión 12.1 - SOUL

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o $C_{\text{máx}}$ de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida.

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®

Omeprazol

No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o $C_{\text{máx}}$ de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un estudio que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la $C_{\text{máx}}$ en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida (*véase la sección Método de administración*).

Sobredosis

Los efectos de la sobredosis de semaglutida en estudios clínicos puede asociarse con trastornos gastrointestinales. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento paliativo adecuado de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente. Un periodo prolongado de observación y tratamiento de los síntomas puede ser necesario, teniendo en cuenta la larga vida media de semaglutida de aproximadamente 1 semana. No existe un antídoto para la sobredosis con semaglutida.

Información respecto a Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad reproductiva

Se recomienda que las mujeres en edad reproductiva utilicen anticonceptivos cuando son tratadas con Rybelsus®.

Embarazo

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (*véase Información de seguridad Pre-Clínica*). Existen datos limitados respecto al uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, Rybelsus® no debe utilizarse durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres en edad reproductiva utilicen anticonceptivos cuando son tratadas con Rybelsus®. Si una paciente desea quedar en embarazo o si se produce el embarazo, Rybelsus® debe suspenderse. Rybelsus® debe suspenderse mínimo 2 meses antes del embarazo planeado a causa de la vida media prolongada.

Lactancia

No se encontraron concentraciones medibles de semaglutida en la leche materna de mujeres en período de lactancia. El salcaprozato sódico estaba presente en la leche materna y algunos de sus metabolitos se excretaron en la leche materna a concentraciones bajas. Dado que no es posible excluir los riesgos para el lactante, no se debe usar Rybelsus durante el período de lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en humanos. Semaglutida no afectó la fertilidad en ratas macho. En ratas hembra, se observó un aumento en la longitud del ciclo estral y una pequeña reducción en el número de ovulaciones a dosis asociadas con pérdidas de peso maternales.

Información de seguridad preclínica

Los datos preclínicos con semaglutida no mostraron peligros especiales para los humanos según estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad por dosis repetidas o genotoxicidad.

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

En estudios de fertilidad en ratas, semaglutida no afectó el desempeño de apareamiento o la fertilidad de los machos. En ratas hembra, se observó un aumento en la longitud del ciclo estral y una pequeña reducción en los cuerpos lúteos (ovulaciones) en dosis asociadas con pérdidas de peso maternas.

En estudios de desarrollo embrionario en ratas, semaglutida causó embriotoxicidad por debajo de exposiciones clínicamente relevantes. Semaglutida causó reducciones marcadas en el peso corporal de la madre y reducciones en la supervivencia y crecimiento embrionario. En fetos, se observaron malformaciones esqueléticas y viscerales significativas, incluidos efectos en huesos largos, costillas, vértebras, cola, vasos sanguíneos y ventrículos cerebrales. Las evaluaciones mecanicistas indicaron que la embriotoxicidad involucró una insuficiencia del suministro de nutrientes al embrión a través del saco vitelino de la rata mediada por el receptor de GLP-1. Dadas las diferencias entre especies en la anatomía y función del saco vitelino y dada la falta de expresión del receptor de GLP-1 en el saco vitelino de primates no humanos, se considera que es poco probable que este mecanismo sea relevante en humanos. Sin embargo, no se puede excluir un efecto directo de semaglutida sobre el feto.

En estudios de toxicidad del desarrollo en conejos y monos cynomolgus, se observó un aumento en embarazos fallidos y un ligero incremento en la incidencia de anomalías fetales a exposiciones clínicamente relevantes. Los hallazgos coincidieron con la pérdida de peso corporal de la madre marcada de hasta el 16 %. Se desconoce si estos efectos están relacionados con una disminución en el consumo de comida por parte de la madre como un efecto directo de GLP-1.

Se evaluó el crecimiento y desarrollo posnatal en monos cynomolgus. Las crías fueron ligeramente más pequeñas en el parto, pero se recuperaron durante el periodo de lactancia.

En ratas jóvenes, semaglutida causó un retraso en la maduración sexual, tanto en machos como en hembras. Estos retrasos no afectaron la fertilidad ni la capacidad reproductiva de ninguno de los sexos, ni afectaron la capacidad de las hembras de mantener el embarazo.

Estudios clínicos y mecanismo de acción

Datos de eficacia y seguridad clínica

La eficacia y seguridad de Rybelsus® se ha evaluado en ocho (8) estudios globales aleatorizados, controlados en fase 3a. En siete (7) estudios, el objetivo principal fue la evaluación de la eficacia glucémica; en un estudio, el objetivo principal fue la evaluación de los desenlaces cardiovasculares. Adicionalmente, se realizaron dos estudios fase 3a con Rybelsus® en pacientes japoneses.

Los estudios comprendieron 9543 pacientes aleatorizados con diabetes mellitus tipo 2 (5707 tratados con Rybelsus®), incluyendo 1170 pacientes con insuficiencia renal moderada.

Rybelsus® 3, 7, 14 mg tabletas - IPP basado en CCDS versión 12.1 - SOUL

La eficacia de Rybelsus® se comparó con placebo, empagliflozina, sitagliptina, liraglutida y dulaglutida.

Un estudio de fase 3b de resultados cardiovasculares (SOUL) que incluyó a 9650 pacientes fue llevado a cabo para demostrar que semaglutida oral reduce el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (major adverse cardiac event, MACE) en comparación con placebo, en adición al tratamiento estándar de referencia, en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida y/o insuficiencia renal crónica.

La eficacia de Rybelsus® no se vio afectada por la edad inicial, género, raza, etnia, peso corporal, IMC, duración de la diabetes, enfermedad del tracto gastrointestinal superior y nivel de la función renal.

Eficacia clínica

PIONEER 1 – Monoterapia

En un estudio doble ciego de 26 semanas de duración, se aleatorizaron 703 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada de manera inadecuada con dieta y ejercicio para Rybelsus® 3 mg, Rybelsus® 7 mg, Rybelsus® 14 mg o placebo una vez al día.

La edad promedio de la población del estudio fue 55 años, y la duración promedio de la diabetes mellitus tipo 2 fue 3.5 años. En general, el 75 % eran caucásicos, el 5 % eran afrodescendientes y el 17 % eran asiáticos. Los pacientes hispanos o latinos comprendieron el 26 % (n=180) de la población. El peso corporal promedio al inicio era 88 kg.

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

Tabla 2 Resultados de un estudio de monoterapia que compara 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 ²	8.0	8.0	7.9
Cambio desde el inicio ³	-1.3	-1.5	-0.1
Diferencia con respecto a placebo ³ [IC del 95 %]	-1.2 [-1.5; -1.0] [§]	-1.4 [-1.7; -1.2] [§]	-
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} <7.0%²	72 [#]	80 [#]	34
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} ≤6.5 %²	50 [#]	68 [#]	21
GPA (mmol/L)			
Inicio ²	9.0	8.8	8.9
Cambio desde el inicio ³	-1.5	-2.0	0.2
Diferencia con respecto a placebo ³ [IC del 95 %]	-1.7 [-2.1; -1.3] [§]	-2.3 [-2.7; -1.8] [§]	-
Peso corporal (kg)			
Inicio ²	89.0	88.1	88.6
Cambio desde el inicio ³	-2.5	-4.1	-1.5
Diferencia respecto a 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 HbA_{1c} <7.0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2, 4}	60 [#]	73 [#]	27
Pacientes (%) que lograron una reducción en HbA_{1c} ≥ 1 punto porcentual y pérdida de peso ≥ 3 %²	39 [#]	54 [#]	11

¹ Grupo de análisis completo: Todos los pacientes aleatorizados

² Media/Proporción observada

³ Estimado utilizando un modelo mixto para mediciones repetidas ajustadas por el valor inicial y la región. Se excluyen los datos recolectados luego de la suspensión prematura del medicamento del estudio o el inicio de medicamento de rescate

⁴ Hipoglucemia definida como grave o sintomática emergente del tratamiento en combinación con una concentración de glucemia <3.1 mmol/L

§ Estadísticamente significativo p<0.05)

Las probabilidades en la consecución del objetivo fueron considerablemente superiores a nivel estadístico con Rybelsus® que con placebo (p<0.05)

PIONEER 2 – Rybelsus® vs empagliflozina, ambas en combinación con metformina

En un estudio abierto de 52 semanas (resultado primario a la semana 26), se aleatorizaron 822 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para Rybelsus® 14 mg o empagliflozina 25 mg una vez al día, ambas en combinación con metformina.

La edad promedio de la población del estudio fue 58 años, y duración promedio de la diabetes mellitus tipo 2 fue 7.4 años. En general, el 86 % eran caucásicos, el 7 % eran afrodescendientes y el 6 % eran asiáticos. Los pacientes hispanos o latinos comprendieron el 24 % (n=199) de la población. El peso corporal promedio al inicio fue 92 kg.

Tratamiento con Rybelsus® 14mg una vez al día fue superior en la semana 26 reduciendo la HbA_{1c} comparado con empagliflozina 25mg una vez al día (Tabla 3).

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 ²	8.1	8.1
Cambio desde el inicio ³	-1.3	-0.8
Diferencia con respecto a empagliflozina ³ [IC del 95 %]	-0.5 [-0.7; -0.4] [§]	-
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} <7.0 %²	72 [#]	47
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} ≤ 6.5 %²	54 [#]	23
GPA (mmol/L)		
Inicio ²	9.5	9.7
Cambio desde el inicio ³	-2.1	-2.0
Diferencia con respecto a empagliflozina ³ [IC del 95 %]	-0.1 [-0.4; 0.2]	-
Peso corporal (kg)		
Inicio ²	91.9	91.3
Cambio desde el inicio ³	-4.7	-3.8
Diferencia con respecto 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 HbA_{1c} <7.0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2, 4}	63 [#]	44
Pacientes (%) que lograron una reducción en HbA_{1c} ≥ 1 punto porcentual y pérdida de peso ≥ 3 %²	49 [#]	29

¹ Grupo de análisis completo: Todos los pacientes aleatorizados (incluido un sujeto aleatorizado dos veces como un paciente)

² Promedio/Proporción observados.

³ Estimado utilizando un modelo mixto para mediciones repetidas ajustadas por el valor inicial y la región. Se excluyen los datos recolectados luego de la suspensión prematura del medicamento del estudio o inicio de medicamento de rescate

⁴ Hipoglucemia definida como sintomática severa o surgida del tratamiento en combinación con una concentración de glucemia <3.1 mmol/L

§ Estadísticamente significativo (p<0.05)

Las probabilidades fueron superiores con Rybelsus®, estadísticamente significativas, en la consecución del objetivo en comparación con empagliflozina (p<0.05)

PIONEER 3 – Rybelsus® vs sitagliptina, ambas en combinación con metformina o metformina con sulfonilurea

En un estudio doble ciego y doble simulación de 78 semanas (resultado primario a la semana 26), 1864 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fueron aleatorizados a Rybelsus® 3 mg, Rybelsus® 7 mg, Rybelsus® 14 mg o sitagliptina 100 mg una vez al día, todos combinados con metformina sola o con metformina y sulfonilurea.

La edad promedio de la población del estudio fue 58 años, y la media de la duración de la diabetes mellitus tipo 2 fue 8.6 años. En general, el 71 % eran caucásicos, 9 % eran afrodescendientes y el 13 % eran asiáticos. Los pacientes hispanos o latinos comprendieron el 17 % (n=321) de la población. El peso corporal promedio al inicio fue 91 kg.

El tratamiento con Rybelsus® 7mg y 14mg una vez al día fue superior a la semana 26 en reducir el HbA_{1c} y el peso corporal comparado con sitagliptina 100mg una vez al día (Tabla 4).

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 ²	8.4	8.3	8.3
Cambio desde el inicio ³	-0.7	-1.1	-0.4
Diferencia con respecto a sitagliptina ³ [IC del 95 %]	-0.3 [-0.4; -0.1] [§]	-0.7 [-0.8; -0.5] [§]	-
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} <7.0 %²	50 [#]	52 [#]	39
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} ≤ 6.5 %²	29 [#]	36 [#]	18
GPA (mmol/L)			
Inicio ²	9.5	9.3	9.5
Cambio desde el inicio ³	-1.0	-1.8	-0.5

Diferencia con respecto a sitagliptina ³ [IC del 95 %]	-0.5 [-0.8; -0.2] [§]	-1.2 [-1.5; -0.9] [§]	-
Peso corporal (kg)			
Inicio ²	91.3	91.2	90.9
Cambio desde el inicio ³	-2.7	-3.5	-1.1
Diferencia respecto a 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 HbA_{1c} <7.0 % sin aumento de peso ni hipoglucemia^{2, 4}	42 [#]	42 [#]	27
Pacientes (%) que lograron una reducción en HbA_{1c} ≥1 punto porcentual y pérdida de peso ≥3 %²	31 [#]	39 [#]	16

¹ Grupo de análisis completo: Todos los pacientes aleatorizados (excepto una falla de selección que se aleatorizó por error)

² Proporción promedio observada

³ Estimado utilizando un modelo mixto para mediciones repetidas ajustadas para el valor inicial, tratamiento previo y región. Se excluyen los datos recolectados luego de la suspensión prematura del medicamento del estudio o del inicio de medicamento de rescate

⁴ Hipoglucemia definida como sintomática severa o surgida del tratamiento en combinación con una concentración de glucemia <3.1 mmol/L

[§] Estadísticamente significativo (p<0.05)

[#] Las probabilidades fueron superiores con Rybelsus®, estadísticamente significativas, en la consecución del objetivo en comparación con sitagliptina (p<0.05)

PIONEER 4 – Rybelsus® vs liraglutida y placebo, todos en combinación con metformina o con metformina con un inhibidor de SGLT2.

En un estudio doble ciego y de doble simulación de 52 semanas (resultado primario a la semana 26), se aleatorizaron 711 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para Rybelsus® 14 mg, liraglutida 1.8 mg inyección subcutánea o placebo una vez al día, todos en combinación con metformina o con metformina y un inhibidor de SGLT2.

La edad promedio de la población del estudio era 56 años, y duración promedio de la diabetes mellitus tipo 2 era 7.6 años. En general, 73 % eran caucásicos, 4 % eran afrodescendientes y el 13 % eran asiáticos. Los pacientes hispanos o latinos comprendieron el 6 % (n=40) de la población. La media del peso corporal al inicio fue 94 kg.

El tratamiento con Rybelsus® 14mg una vez al día fue superior en la semana 26 en reducir el HbA_{1c} y el peso corporal comparado con placebo. El tratamiento con Rybelsus® 14mg no fue inferior en reducir el HbA_{1c} y fue superior en reducir el peso corporal en la semana 26 en comparación con liraglutida 1.8mg (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 ²	8.0	8.0	7.9
Cambio desde el inicio ³	-1.2	-0.9	0.2
Diferencia con respecto a liraglutida ³ [IC del 95 %]	-0.3 [-0.4; -0.1] [§]	-	-
Diferencia con respecto a placebo ³ [IC del 95 %]	-1.4 [-1.6; -1.2] [§]	-	-
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} <7.0 %²	69 [*]	63	18
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} ≤6.5 %²	50 ^{#,*}	38	5
GPA (mmol/L)			
Inicio ²	9.3	9.3	9.2
Cambio desde el inicio ³	-1.9	-1.5	-0.3
Diferencia con respecto a liraglutida ³ [IC del 95 %]	-0.4 [-0.7; 0.0] [§]	-	-
Diferencia con respecto a placebo ³ [IC del 95 %]	-1.6 [-2.0; -1.1] [§]	-	-
Peso corporal (kg)			
Inicio ²	92.9	95.5	93.2
Cambio desde el inicio ³	-5.0	-3.1	-1.2
Diferencia con respecto a liraglutida ³ [IC del 95 %]	-1.8 [-2.6; -1.0] [§]	-	-
Diferencia con respecto a 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 HbA_{1c} <7.0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2, 4}	65 ^{#,*}	55	16
Pacientes (%) que lograron una reducción en HbA_{1c} ≥1 punto porcentual y pérdida de peso ≥3 %²	50 ^{#,*}	32	6

¹ Grupo de análisis completo: Todos los pacientes aleatorizados

² proporción/ promedio observado

³ Estimado utilizando un modelo mixto para mediciones repetidas ajustadas por valor inicial, tratamiento previo y región. Se excluyen los datos recolectados luego de la suspensión prematura del medicamento del estudio o del inicio de medicamento de rescate

⁴ Hipoglucemia definida como sintomática severa o surgida del tratamiento en combinación con una concentración de glucemia <3.1 mmol/L

[§] Estadísticamente significativo (p<0.05)

[#] Las probabilidades fueron superiores de manera estadísticamente significativas con Rybelsus®, en la consecución del objetivo en comparación con liraglutida (p<0.05)

^{*} Las probabilidades fueron superiores de manera estadísticamente significativas con Rybelsus®, en la consecución del objetivo en comparación con placebo (p<0.05)

PIONEER 5 – Rybelsus® vs placebo, ambos combinados con insulina basal sola, metformina e insulina basal o metformina y/o sulfonilurea, en pacientes con insuficiencia renal moderada

En un estudio doble ciego de 26 semanas, se aleatorizaron 324 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (TFGe 30-59 ml/min/1.73 m²) para Rybelsus® 14 mg o placebo una vez al día. El producto del estudio se añadió al régimen antidiabético estable del paciente antes del estudio.

La edad promedio de la población del estudio era 70 años, y la media de la duración de la diabetes mellitus tipo 2 era 14.0 años. En general, el 96 % eran caucásicos, el 4 % eran afrodescendientes y menos del 1 % eran asiáticos. Los pacientes hispanos o latinos comprendieron el 6 % (n=21) de la población. El peso corporal promedio al inicio fue 91 kg.

El tratamiento con Rybelsus® 14mg una vez al día fue superior a la semana 26 en reducir el HbA_{1c} y el peso corporal comparado con placebo. (Tabla 6)

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

	Rybelsus® 14 mg	Placebo
Población (N) ¹	163	161
HbA_{1c} (%)		
Inicio ²	8.0	7.9
Cambio desde el inicio ³	-1.1	-0.1
Diferencia con respecto a placebo ³ [IC del 95 %]	-1.0 [-1.2; -0.8] [§]	-
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} <7.0%²	63 [#]	21
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} ≤6.5%²	44 [#]	6
GPA (mmol/L)		
Inicio ²	9.1	9.1
Cambio desde el inicio ³	-1.6	-0.1
Diferencia con respecto a placebo ³ [IC del 95 %]	-1.5 [-2.1; -0.9] [§]	-
Peso corporal (kg)		
Inicio ²	91.3	90.4
Cambio desde el inicio ³	-3.7	-1.1
Diferencia con respecto a 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 HbA_{1c} <7.0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2, 4}	56 [#]	16
Pacientes (%) que lograron una reducción en HbA_{1c} ≥1 punto porcentual y pérdida de peso ≥3 %²	46 [#]	8

¹ Grupo de análisis completo: Todos los pacientes aleatorizados

² Promedio/proporción observado

³ Estimado utilizando un modelo mixto para mediciones repetidas ajustadas por valor inicial, tratamiento previo, estado renal y región. Se excluyen los datos recolectados luego de la suspensión prematura del medicamento del estudio o del inicio de medicamento de rescate

⁴ Hipoglucemia definida como severa o surgida del tratamiento en combinación con una concentración de glucemia <3.1 mmol/L

[§] Estadísticamente significativo (p<0.05)

[#] Las probabilidades fueron superiores con Rybelsus®, estadísticamente significativas, en la consecución del objetivo en comparación con placebo (p<0.05)

PIONEER 7 – Rybelsus® vs sitagliptina, todos combinados con metformina, inhibidores de SGLT2, sulfonilurea o tiazolidinedionas. Estudio de ajuste de dosis flexibles

En un estudio abierto de 52 semanas, se aleatorizaron 504 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para Rybelsus® (ajuste de dosis flexibles de 3 mg, 7 mg y 14 mg una vez al día) o sitagliptina 100 mg una vez al día, todas combinadas con 1-2 hipoglucemiantes orales (metformina, inhibidores de SGLT2, sulfonilurea o tiazolidinedionas). La dosis de Rybelsus® se ajustó cada 8 semanas según la respuesta glucémica y la tolerabilidad del paciente. Se fijó la dosis de sitagliptina 100 mg. Se evaluó la eficacia y la seguridad de Rybelsus® en la semana 52. Al final de la semana 52, el porcentaje de pacientes en tratamiento con Rybelsus® 7mg fue 30.2% y Rybelsus® 14 mg fue 59.4%.

La edad promedio de la población del estudio era 57 años, y la media de la duración de la diabetes mellitus tipo 2 fue 8.8 años. En general, el 76 % fueron caucásicos, el 9 % fueron afrodescendientes y el 14 % fueron asiáticos. Los pacientes hispanos o latinos comprendieron el 21 % (n=105) de la población. El peso corporal promedio al inicio fue 89 kg.

Tras 52 semanas de tratamiento, el 58,3% de los pacientes alcanzó el objetivo de HbA_{1c} <7,0% con la dosis ajustable de Rybelsus® en comparación con el 25,2% de los pacientes tratados con sitagliptina 100 mg. Rybelsus® fue superior a sitagliptina en la semana 52 en permitir a los pacientes alcanzar una HbA_{1c} <7,0% y en reducir el peso corporal (Ver tabla 7).

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

	Rybelsus® Dosis flexible	Sitagliptina 100 mg
Población (N) ¹	253	251
HbA_{1c} (%)		
Inicio ²	8.3	8.3
Cambio desde el inicio ³	-1.4	-0.7
Diferencia respecto a sitagliptina ³ [IC del 95 %]	-0.7 [-0.9; -0.5] [§]	-
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} <7.0 %²	63 [#]	28
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} ≤6.5 %²	36 [#]	14
GPA (mmol/L)		
Inicio ²	9.8	9.8
Cambio desde el inicio ³	-2.5	-1.4
Diferencia respecto a sitagliptina ³ [IC del 95 %]	-1.1 [-1.5; -0.7] [§]	-
Peso corporal (kg)		
Inicio ²	88.9	88.4
Cambio desde el inicio ³	-2.9	-0.8
Diferencia respecto a 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 HbA_{1c} <7.0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2, 4}	48 [#]	17

Pacientes (%) que lograron una reducción en HbA_{1c} ≥1 punto porcentual y pérdida de peso ≥3 %²	38 [#]	11
--	-----------------	----

³ Estimado utilizando un modelo mixto para mediciones repetidas ajustadas por el valor inicial, tratamiento previo y región. Se excluyen los datos recolectados luego de la suspensión prematura del medicamento del estudio o inicio de medicamento de rescate

⁴ Hipoglucemia definida como severa o surgida del tratamiento en combinación con una concentración de glucemia <3.1 mmol/L

§ Estadísticamente significativo (p<0.05)

Las probabilidades fueron superiores con Rybelsus®, estadísticamente significativas, en la consecución del objetivo en comparación con sitagliptina (p<0.05)

PIONEER 8 – Rybelsus® vs placebo, ambos combinados con insulina con o sin metformina

En un estudio doble ciego de 52 semanas, se aleatorizaron 731 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada de manera inadecuada con insulina (basal, basal/bolo o premezclada) con o sin metformina para Rybelsus® 3 mg, Rybelsus® 7 mg, Rybelsus® 14 mg o placebo una vez al día.

Todos los pacientes redujeron su dosis de insulina en un 20% al azar para reducir el riesgo de hipoglucemia. Durante las primeras 26 semanas, a los pacientes se les permitió aumentar la dosis de insulina sólo hasta la dosis inicial de insulina antes de la aleatorización. Después de las 26 semanas, se permitió a los pacientes ajustar la dosis de insulina según sea necesario. En el momento de la aleatorización, las dosis diarias totales de insulina fueron de 55 U, 63 U y 53 U para placebo, Rybelsus® 7 mg y Rybelsus® 14 mg, respectivamente.

La edad media de la población del estudio era de 61 años, y la duración media de la diabetes de tipo 2 era de 15 años. En general, el 51% eran blancos, el 7% eran afroamericanos y el 36% eran asiáticos. Los pacientes hispanos o latinos representaban el 13% (n=97) de la población. El peso corporal medio al inicio del estudio era de 86 kg.

El tratamiento con Rybelsus® 7 mg y 14 mg una vez al día fue superior en la reducción de HbA_{1c} y el peso corporal en comparación con el placebo (Ver tabla 8).

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 ²	8.2	8.2	8.2
Cambio desde el inicio ³	-0.8	-1.2	0.0
Diferencia respecto a placebo ³ [IC del 95 %]	-0.9 [-1.1; -0.6] [§]	-1.3 [-1.5; -1.0] [§]	-
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} <7.0 %²	47 [#]	64 [#]	10
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} ≤6.5 %²	26 [#]	49 [#]	2
GPA (mmol/L)			
Inicio ²	8.5	8.3	8.3
Cambio desde el inicio ³	-1.2	-1.5	0.0
Diferencia respecto a placebo ³ [IC del 95 %]	-1.2 [-1.7; -0.6] [§]	-1.5 [-2.1; -1.0] [§]	-
Peso corporal (kg)			
Inicio ²	87.1	84.6	86.0

Cambio desde el inicio ³	-2.9	-4.3	0.6
Diferencia con respecto a 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
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso ≥ 10 %²	14 [#]	17 [#]	0
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} <7.0 % sin aumento de peso o hipoglucemia^{2, 4}	33 [#]	41 [#]	5
Pacientes (%) que lograron una reducción en HbA_{1c} ≥ 1 punto porcentual y pérdida de peso ≥ 3 %²	29 [#]	45 [#]	2

¹ Grupo de análisis completo: Todos los pacientes aleatorizados

² Promedio/Proporción observado.

³ Estimado con un modelo mixto para mediciones repetidas ajustadas por valor inicial, tratamiento previo y región. Se excluyen los datos recolectados luego de la suspensión prematura del medicamento del estudio o del inicio de medicamento de rescate

⁴ Hipoglucemia definida como severa o sintomática surgida del tratamiento en combinación con una concentración de glucemia <3.1 mmol/L

[§] Estadísticamente significativo (p<0.05)

[#] Las probabilidades fueron superiores con Rybelsus®, estadísticamente significativas, en la consecución del objetivo en comparación con placebo (p<0.05)

La media de los cambios desde el inicio en la dosis diaria total de insulina en la semana 26 fue -1 U, -8 U y -9 U para el placebo, Rybelsus® de 7 mg y Rybelsus® de 14 mg, respectivamente. La diferencia respecto a placebo para Rybelsus® de 7 mg y Rybelsus® de 14 mg fue -8 [-12; -3] IC del 95 % y -8 [-13; -3] IC del 95 %, respectivamente. La media de los cambios desde el inicio para la dosis de insulina diaria en la semana 52 fue 10 U, -6 U y -7 U para placebo, Rybelsus® de 7 mg y Rybelsus® de 14 mg, respectivamente. La diferencia respecto al placebo para Rybelsus® de 7 mg y Rybelsus® de 14 mg fue -16 [-25; -8] IC del 95 % y -17 [-25; -9] IC del 95 %, respectivamente.

Evaluación cardiovascular

SUSTAIN 6

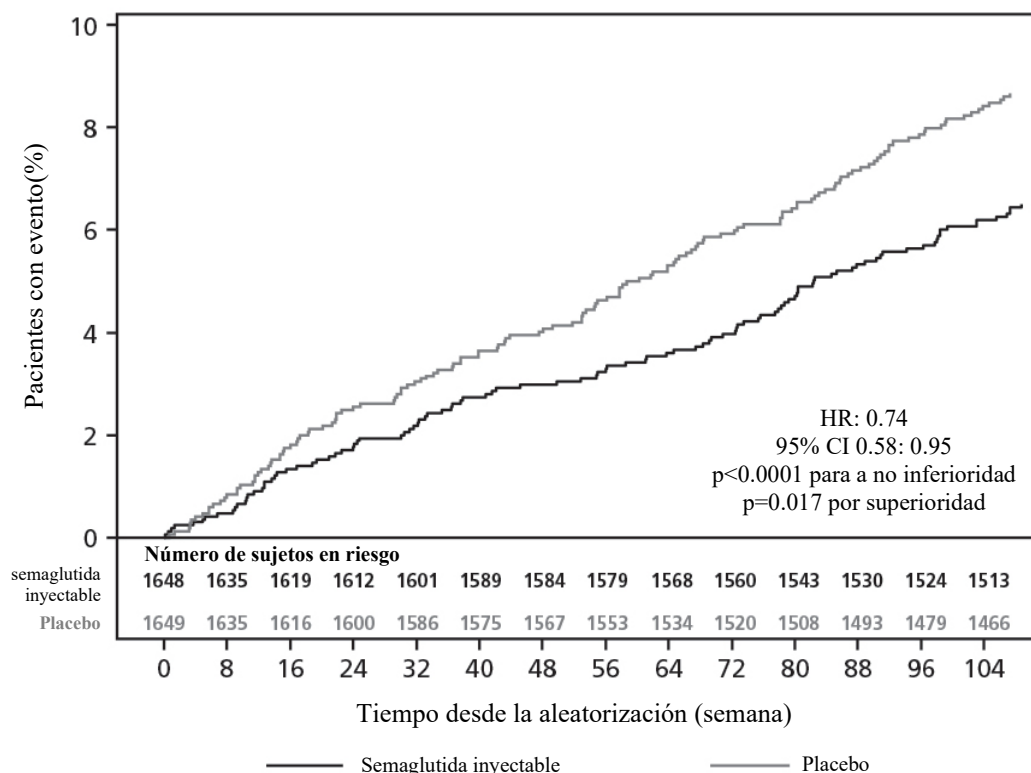
En un estudio doble ciego de 104 semanas, se aleatorizaron 3297 pacientes, con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, para semaglutida inyectable de 0.5 mg una vez por semana, semaglutida inyectable de 1 mg una vez por semana o placebo además del tratamiento de referencia que continuó durante 2 años.

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

Los pacientes elegibles para ingresar al estudio tenían: 50 años de edad o mayores y con enfermedad cardiovascular establecida y/o nefropatía crónica, o 60 años de edad o mayores y solo con factores de riesgo cardiovascular. En total, 1940 pacientes (58.8 %) presentaron enfermedad cardiovascular establecida sin nefropatía crónica, 353 (10.7 %) presentaron únicamente nefropatía crónica y 442 (13.4 %) presentaron enfermedad cardiovascular y nefropatía. 562 pacientes (17.0 %) presentaron únicamente factores de riesgo cardiovascular. La media de la edad al inicio fue 65 años; y el 61 % de los pacientes eran hombres. La media de la duración de la diabetes fue

13.9 años y la media del IMC fue 33 kg/m². Los antecedentes médicos incluyeron accidente cerebrovascular (12.2 %), infarto de miocardio (36.1 %) .

El número total del primer MACE fue 254: 108 (6.6 %) con semaglutida y 146 (8.9 %) con placebo. El tratamiento con semaglutida resultó en una reducción significativa del 26 % de riesgo de MACE incluida muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal (HR: 0.74 [0.58, 0.95]_{IC del 95 %}).



El gráfico de Kaplan-Meier del desenlace primario (compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal).

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

Figura 4 Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera ocurrencia de un MACE en SUSTAIN 6

En la Figura 5 se muestra el efecto del tratamiento para el criterio de valoración primario compuesto y sus componentes en el estudio SUSTAIN 6.

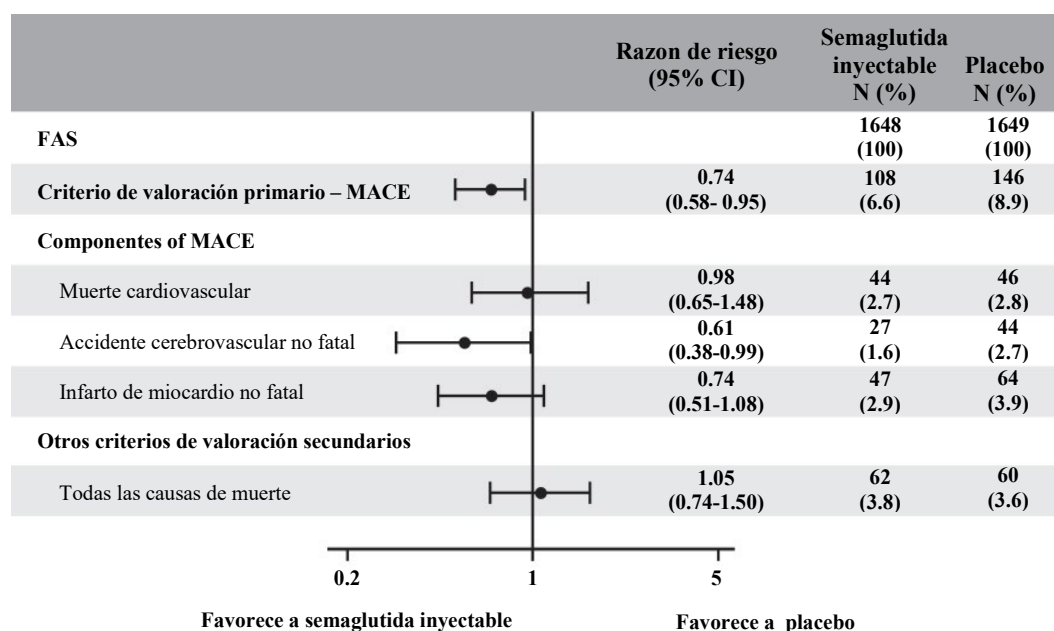


Figura 5. Diagrama de efectos (Forest plot): Efecto del tratamiento para el criterio de valoración primario compuesto, sus componentes y todas las causas de muerte (SUSTAIN 6)

Resultados Cardiovasculares

SOUL – Estudio de resultados Cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2

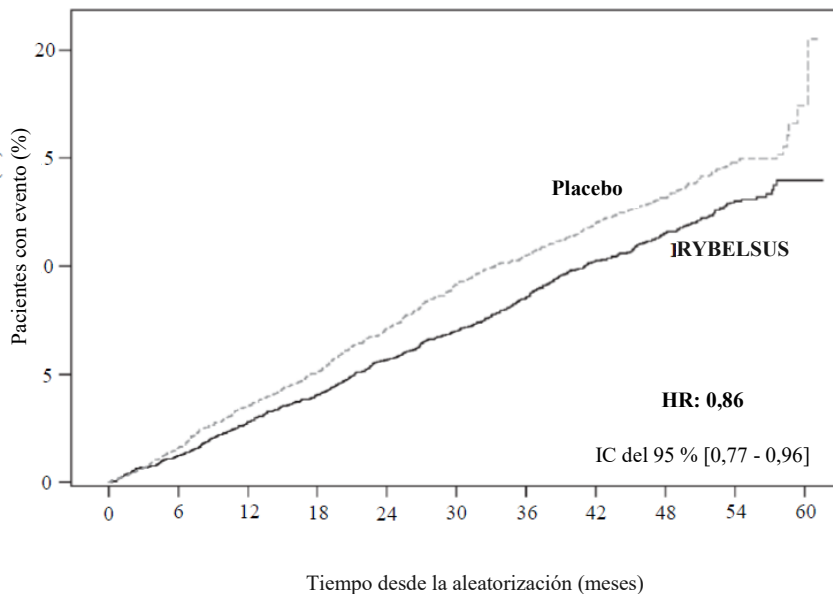
En un estudio guiado por eventos, doble ciego, controlado con placebo, 9650 pacientes de 50 años o más, con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, definido como tener enfermedad cardiovascular establecida y/o insuficiencia renal crónica, se aleatorizaron a 14 mg de semaglutida una vez al día o placebo una vez al día en adición al tratamiento de estándar de referencia.

En total, 5468 pacientes (56,7 %) tenían enfermedad cardiovascular establecida sin insuficiencia renal crónica, 1241 (12,9 %) solo tenían insuficiencia renal crónica y 2620 (27,2 %) tenían enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal. Al inicio, la edad promedio era 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 de 8,0 %, el IMC promedio fue de 31,1 kg/m² y la eTFG media fue de 73,8 ml/min/1,73 m². Los antecedentes médicos incluyeron accidente cerebrovascular (15,4 %), infarto de miocardio (40,0 %) y arteriopatía periférica (15,7 %). Al inicio, el 26,9 % de los pacientes fueron tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).

El criterio de valoración primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento adverso cardiovascular grave (MACE): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. El criterio de valoración primario, el tiempo hasta el primer MACE, ocurrió en 1247 de los 9650 pacientes incluidos, los primeros 579 MACE (12,0 %) se registraron entre los 4825 pacientes tratados con semaglutida, en comparación con los primeros 668 MACE (13,8 %) entre los 4825 pacientes tratados con placebo.

Se confirmó la superioridad de semaglutida frente al placebo para MACE con una razón de riesgos de 0,86 [0,77; 0,96] [IC del 95 %], correspondiente a una reducción del riesgo relativo en MACE del 14 % (consulte la Figura 6). La reducción de MACE con semaglutida fue consistente entre los subgrupos de edad, sexo, raza, origen étnico, IMC al inicio y nivel de deterioro de la función renal.

El análisis del primer evento renal compuesto (el primer criterio de valoración secundario confirmatorio) dio como resultado una razón de riesgos de 0,91 [0,80; 1,05] [IC del 95 %].

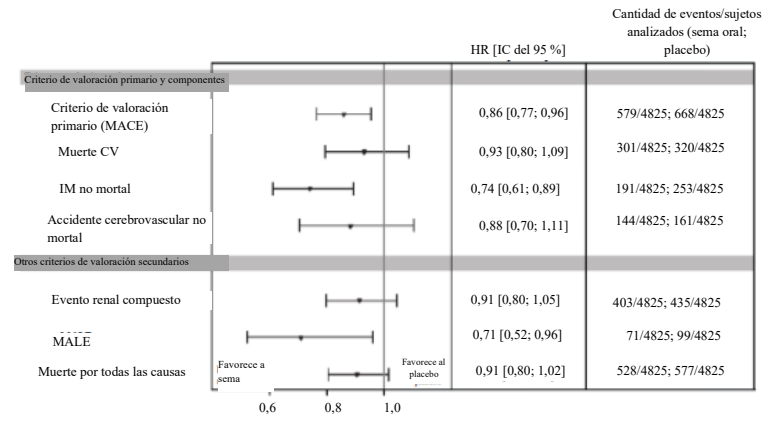


Pacientes en riesgo											
RYBELSUS	4825	4743	4635	4542	4438	4346	4239	3831	2555	1346	47
Placebo	4825	4718	4583	4455	4322	4194	4101	3727	2517	1346	38

Datos del período en el estudio basados en el grupo completo de análisis. Las estimaciones de incidencia acumulada se basan en el tiempo desde la aleatorización hasta el primer MACE confirmado por el CAE con muerte no CV, modelada como riesgo competitivo mediante el estimador de Aalen-Johansen. Se censuró a los pacientes sin eventos de interés al final de su período de observación en el estudio. El tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer MACE se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor fijo. La razón de riesgos y el intervalo de confianza se ajustan para el diseño secuencial de grupos utilizando el orden de la razón de probabilidades.

CV: cardiovascular, CAE: comité de adjudicación de eventos; MACE: evento adverso cardiovascular grave.

Figura 6: Diagrama de función del tiempo desde la aleatorización hasta la primera incidencia acumulativa de MACE



Datos del período en el estudio basados en el grupo completo de análisis. El tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta cada criterio de valoración se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor fijo. Se censuró a los pacientes sin eventos de interés al final de su período en el estudio. Para el criterio de valoración primario, el HR y el IC se ajustaron para el diseño secuencial de grupos utilizando el orden de la razón de probabilidades. Los criterios de valoración secundarios no están bajo control por multiplicidad. La muerte CV incluye la muerte por causa cardiovascular y por causa indeterminada.

HR: cociente de riesgo IC: Intervalo de confianza. CV: cardiovascular, IM: infarto de miocardio.

Evento renal compuesto: criterio de valoración que consiste en muerte cardiovascular, muerte renal, inicio de la reducción persistente $\geq 50\%$ en la tasa de filtración glomerular estimada (CKD-EPI) en comparación con el valor inicial, inicio de la eGFR persistente (CKD-EPI) < 15 ml/min/1,73 m² o inicio de la terapia de reemplazo renal crónica (diálisis o trasplante renal).

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

Figura 7: Efecto del tratamiento para el criterio de valoración primario, sus componentes y otros criterios de valoración secundarios (SOUL)

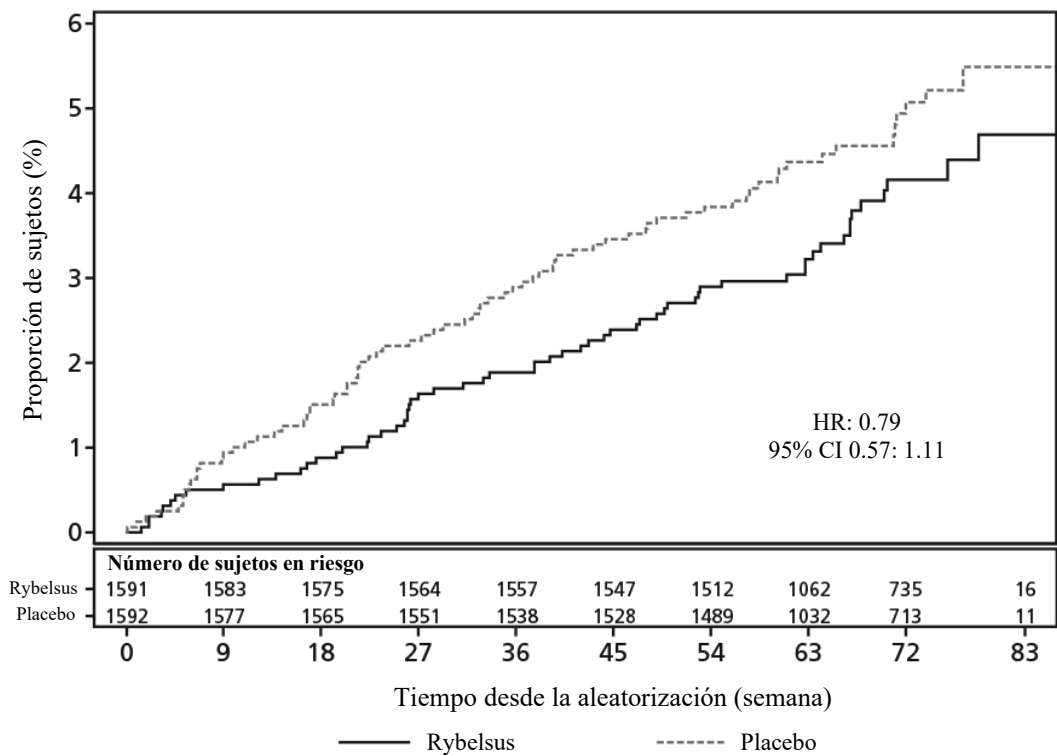
PIONEER 6

En un estudio doble ciego, se aleatorizaron 3183 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular para Rybelsus® de 14 mg una vez al día o a placebo además del estándar de atención. La mediana del tiempo de observación fue 16 meses. PIONEER 6 fue un estudio de eventos cardiovasculares (CVOT) previo a la aprobación, diseñado para establecer la seguridad cardiovascular (CV).

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

Los pacientes elegibles para ingresar al estudio tenían: 50 años de edad o mayores y con enfermedad cardiovascular establecida y/o nefropatía crónica, o 60 años de edad o mayores y factores de riesgo cardiovascular únicamente. En total, 1797 pacientes (56.5 %) presentaron enfermedad cardiovascular establecida sin nefropatía crónica, 354 (11.1 %) presentaron únicamente nefropatía crónica y 544 (17.1 %) presentaron enfermedad cardiovascular y nefropatía. 488 pacientes (15.3 %) presentaron únicamente factores de riesgo cardiovascular. La media de la edad al inicio fue 66 años; y el 68 % de los pacientes eran hombres. La media de la duración de la diabetes fue 14.9 años y la media del IMC fue 32.3 kg/m². Los antecedentes médicos incluyeron accidente cerebrovascular (11.7 %) e infarto de miocardio (36.1 %).

El número total del primer MACE fue 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 indica una reducción del 21 % en el riesgo de MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal) con Rybelsus®.



El gráfico de incidencia acumulada del desenlace primario (un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) con muerte no cardiovascular como riesgo competitivo.

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

Figura 8 Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera ocurrencia de un MACE en PIONEER 6

La Figura 7. muestra el efecto del tratamiento para el criterio de valoración primario compuesto y sus componentes en el estudio PIONEER 6.

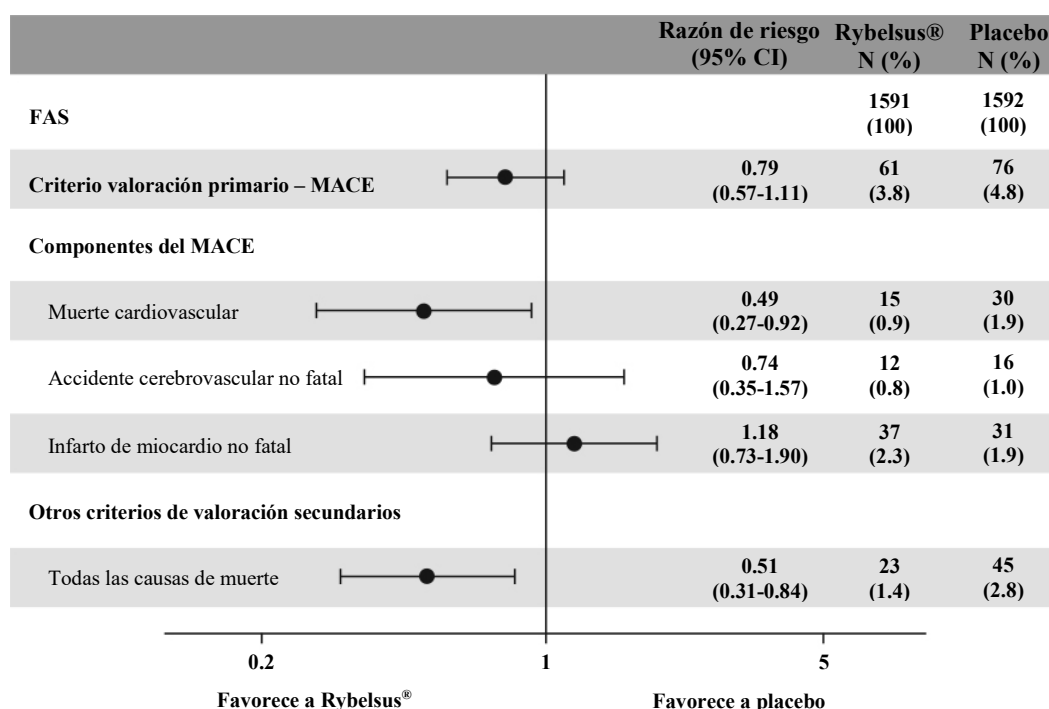


Figura 9. Diagrama de efectos (Forest plot): Efecto del tratamiento del criterio de valoración principal compuesto, sus componentes y todas las causas de muerte (PIONEER 6).

Análisis combinado de SUSTAIN 6 y PIONEER 6

En SUSTAIN 6 y PIONEER 6 se mostró una reducción consistente en el riesgo cardiovascular, soportada por un análisis que incluye datos de ambos estudios. En este análisis, los pacientes tratados con semaglutida tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de la primera aparición de un MACE en comparación con el placebo. La HR estimada fue 0.76 [0.62; 0.92] IC 95 %.

Peso corporal

Al final del tratamiento, 27% de los pacientes habían logrado una pérdida de peso de $\geq 5\%$ y 6% habían logrado una pérdida de peso $\geq 10\%$ con semaglutida, comparado con 12-39% y 2-8%, respectivamente, con los comparadores activos.

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

Presión arterial

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

Inmunogenicidad

De acuerdo con las posibles propiedades inmunogénicas de medicamentos con proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos tras el tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes analizados como positivos para anticuerpos anti-semaglutida en cualquier momento luego del inicio fue baja (0.5 %) y ningún sujeto presentó anticuerpos anti-semaglutida neutralizantes o anticuerpos anti semaglutida con efecto neutralizante sobre GLP-1 endógeno al final del estudio

Datos de farmacodinamia

Rybelsus® 3, 7, 14 mg tabletas - IPP basado en CCDS versión 12.1 - SOUL

Rybelsus® disminuye la glucosa en ayunas y la glucosa plasmática auto medida. El inicio se presenta de manera temprana con una disminución de la glucosa en ayunas dentro de la primera semana del tratamiento.

Todas las evaluaciones farmacodinámicas descritas a continuación se realizaron después de 12 semanas de tratamiento.

Glucosa plasmática en ayunas en incrementos postprandiales

Semaglutida reduce las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas y postprandial. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con semaglutida conllevó a una reducción relativa en comparación con placebo del 22% [13; 30] para la glucosa en ayunas y 29 % [19; 37] para glucosa plasmática postprandial.

Función de las células beta y secreción de insulina

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

Secreción de glucagón

Semaglutida disminuye las concentraciones de glucagón postprandial. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, semaglutida dio lugar a las siguientes reducciones relativas en glucagón en comparación con el placebo: respuesta postprandial a glucagón de 29% [15; 41].

Secreción de insulina y glucagón dependiente de glucosa

Semaglutida disminuye la glucosa en sangre de forma dependiente de la glucosa al estimular la secreción de insulina y disminuir la secreción de glucagón cuando la glucosa en sangre esta elevada. El mecanismo de reducción de la glucosa en sangre también implica un retraso menor en el vaciamiento gástrico de la fase postprandial temprana. Durante la hipoglucemia, semaglutida disminuye la secreción de insulina y no altera la secreción del glucagón. El mecanismo de semaglutida es independiente a la vía de administración.

Vaciamiento gástrico

Semaglutida causa un retraso leve del vaciamiento gástrico temprano postprandial; con exposición a paracetamol (ABC_{0-1h}) 31% [13; 46] inferior en la primera hora después de la comida, lo que reduce la velocidad a la que aparece la glucosa en la circulación postprandialmente.

Peso y composición corporal

Se observó una reducción mayor del peso corporal con Rybelsus® en comparación con los comparadores estudiados (placebo, sitagliptina, empagliflozina y liraglutida). La pérdida de peso corporal con semaglutida fue principalmente del tejido graso con pérdida de la masa grasa 3 veces mayor que la pérdida de masa magra.

Apetito, ingesta calórica y elección de alimentos

Semaglutida en comparación con placebo disminuyó la ingesta calórica de 3 comidas consecutivas *ad libitum* en un 18 % - 35 %. Esto estuvo respaldado por la supresión del apetito inducida por semaglutida en ayunas, así como de manera postprandial, mejora en el control de la alimentación, menor ansiedad por los alimentos y una menor preferencia relativa por comidas con altos contenidos de grasa.

Lípidos en ayunas y postprandiales

Semaglutida en comparación con placebo disminuyó los triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en ayunas en un 19% [8; 28] y 20% [5; 33], respectivamente. La respuesta postprandial de los triglicéridos y la respuesta del colesterol VLDL a una comida rica en grasas se redujo 24% [9; 36] y 21% [7; 32], respectivamente. ApoB48 se redujo tanto en ayunas como en estado postprandial en un 25% [2; 42] y 30% [15; 43], respectivamente.

Electrofisiología cardíaca (QTc)

Se analizó el efecto de semaglutida en la repolarización cardíaca en un estudio exhaustivo de QTc. A un nivel de exposición promedio de 4 veces más que el de la dosis máxima recomendada de Rybelsus®, semaglutida no prolongó los intervalos QTc en ningún grado de interés a nivel clínico.

Mecanismo de acción

Semaglutida es un análogo de GLP-1 con un 94 % de homología en la secuencia del GLP-1 humano. Semaglutida actúa como un agonista del receptor GLP-1 que se une de forma selectiva y activa al receptor de GLP-1, el objetivo del GLP-1 natural.

GLP-1 es una hormona fisiológica que tiene varias funciones en la regulación de la glucosa y el apetito, y en el sistema cardiovascular. Los efectos sobre la glucosa y el apetito son mediados de forma específica mediante los receptores de GLP-1 en el páncreas y el cerebro.

Semaglutida reduce la glucosa en sangre de forma dependiente de la glucosa al estimular la secreción de insulina y disminuir la del glucagón cuando la glucosa es elevada. El mecanismo de la disminución de la glucemia involucra también un retraso leve en el vaciamiento gástrico en la fase postprandial temprana. Durante la hipoglucemia, semaglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta la del glucagón. El mecanismo de semaglutida es independiente de la vía de administración.

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

El mecanismo de acción de la semaglutida para la reducción del riesgo cardiovascular probablemente sea multifactorial, en parte impulsado por la reducción de la HbA1c y los efectos sobre los factores de riesgo cardio-riñón-metabólicos conocidos, incluida la reducción de la presión arterial y el peso corporal, las mejoras en el perfil lipídico y la función renal, y los efectos antiinflamatorios, según lo demuestra la reducción de la hsCRP. No se ha determinado el mecanismo exacto de reducción del riesgo cardiovascular.

Datos farmacocinéticos

Absorción

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

Semaglutida está co-formulado con salcaprozato de sodio, lo que facilita la absorción de semaglutida luego de la administración oral. La absorción de semaglutida se produce principalmente en el estómago.

La farmacocinética de semaglutida se ha ampliamente caracterizada en sujetos sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Tras la administración oral, la concentración plasmática máxima de semaglutida se dio 1 hora después de la dosis. La exposición en equilibrio se alcanzó luego de 4-5 semanas de la administración una vez al día. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las

concentraciones en equilibrio promedio fueron cerca de 6.7 nmol/L y 14.6 nmol/L con semaglutida 7 mg y 14 mg, respectivamente; con 90% de los sujetos tratados con semaglutida de 7 mg teniendo una concentración media entre 1.7 y 22.7 nmol/L y el 90% de los sujetos tratados con semaglutida de 14 mg con una concentración media entre 3.7 y 41.3 nmol/L. La exposición sistémica de semaglutida aumentó de forma proporcional a la dosis.

La absorción de semaglutida disminuye si se toma con comida o con grandes volúmenes de agua. Un periodo de ayuno más largo después de la dosis da lugar a mayor absorción.

La biodisponibilidad absoluta estimada de semaglutida es aproximadamente de 1-2 % luego de la administración oral.

Distribución

El volumen absoluto de distribución es aproximadamente de 8 L en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Semaglutida está unida de manera importante a las proteínas plasmáticas (>99 %).

Metabolismo

Semaglutida se metaboliza mediante la descomposición proteolítica de las cadenas principales peptídicas y la beta-oxidación secuencial de las cadenas laterales de ácidos grasos.

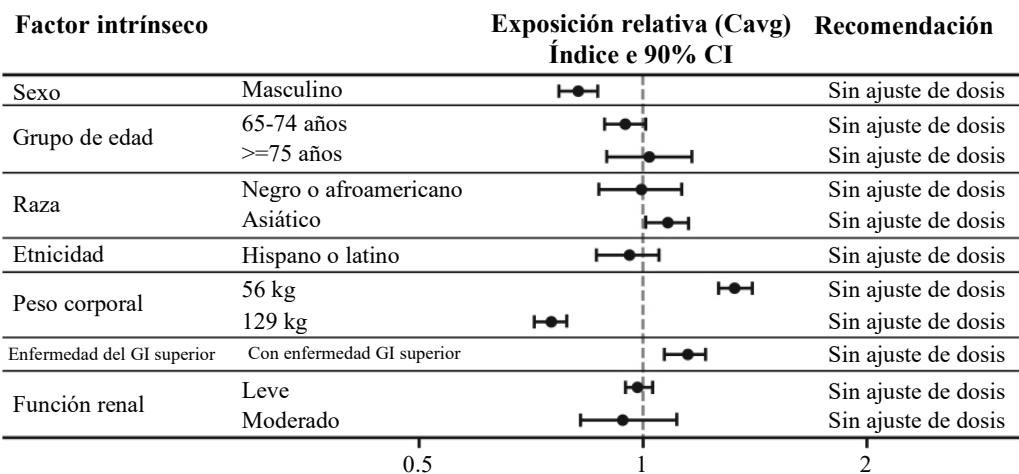
Eliminación

Las vías de excreción primarias del material relacionado con semaglutida son mediante la orina y las heces. Cerca del 3 % de la dosis absorbida se excreta como semaglutida intacta mediante la orina.

Con una vida media de eliminación de aproximadamente de 1 semana, semaglutida estará presente en la circulación alrededor de 5 semanas luego de la última dosis. La depuración de semaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es cerca de 0.04 L/h.

Poblaciones especiales

Con base en un análisis farmacocinético de la población, la edad, género, raza, etnia, enfermedad de las vías GI superiores e insuficiencia renal, no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de semaglutida, por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis. La Figura 10 se muestran los efectos de los factores intrínsecos sobre la farmacocinética de semaglutida.



Exposición a semaglutida (Cavg) con relación al perfil del sujeto de referencia: Mujeres blancas, no hispanas ni latinas con 18-64 años, con peso corporal de 85 kg sin enfermedad del tracto GI superior ni insuficiencia renal, con dosificación de 14 mg. Las categorías de peso corporal (56 kg y 129 kg) representan los percentiles del 5 % y 95 % en el conjunto de datos.

Abreviaturas: Cavg: concentración promedio de semaglutida. IC: Intervalo de confianza GI: gastrointestinal

Figura 10 Efecto de los factores intrínsecos sobre la exposición a semaglutida

Edad

La edad no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de semaglutida con base en los datos obtenidos de estudios clínicos, los cuales analizaron pacientes de hasta de 92 años de edad.

Género

El género no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de semaglutida.

Raza

La raza (caucásica, afrodescendiente, asiática) no tuvo ningún efecto sobre en la farmacocinética de semaglutida.

Etnia

La etnia (hispana o latina) no tuvo ningún efecto sobre en la farmacocinética de semaglutida.

Peso corporal

El peso corporal tuvo un efecto en la exposición de semaglutida. Un mayor peso corporal estuvo asociado a una menor exposición. Semaglutida proporcionó una exposición sistémica adecuada sobre el rango de peso corporal de 40 kg evaluado en los estudios clínicos.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afectó la farmacocinética de semaglutida de forma relevante a nivel clínico. La farmacocinética de semaglutida fue evaluada en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa y en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis en comparación con sujetos con función renal normal en un estudio con dosis diarias de semaglutida durante 10 días consecutivos. Esto también se mostró en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal según los datos de los estudios fase 3a (Figura 10).

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no afectó la farmacocinética de semaglutida de forma relevante a nivel clínico. Se evaluó la farmacocinética de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave en comparación con sujetos con función hepática normal en un estudio de una dosis diaria de semaglutida durante 10 días consecutivos.

Enfermedad del tracto GI superior

La enfermedad del tracto GI superior (gastritis crónica y/o enfermedad de reflujo gastroesofágico) no afectó la farmacocinética de semaglutida de forma relevante a nivel clínico. Se evaluó la farmacocinética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin enfermedad del tracto GI superior con una dosis diaria de semaglutida durante 10 días consecutivos. Esto también se mostró en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad del tracto GI superior según datos obtenidos de los estudios en fase 3a (Figura 10).

Niños

Semaglutida no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Lista de excipientes

Salcaprozato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, Estearato de magnesio.

Almacenamiento, manipulación y otra información

Vida útil

Rybelsus® 3, 7, 14 mg tabletas - IPP basado en CCDS versión 12.1 - SOUL

30 meses

Condiciones de almacenamiento

No almacene a más de 30 °C.

Almacene en el empaque del blíster original para protegerlo de la humedad y la luz

Presentación (empaque primario y secundario)

Rybelsus® se suministra en blísteres con tabletas de semaglutida de 3 mg, 7 mg o 14 mg.

Empaque primario: Blísteres aluminio/aluminio

Tamaño del empaque de las tabletas de 3mg: 30, 60 y 90 tabletas

Tamaño del empaque de las tabletas de 7mg: 30, 60 y 90 tabletas

Tamaño del empaque de las tabletas de 14mg: 30, 60 y 90 tabletas

Puede que no todos los tamaños de empaque se comercialicen

Empaque secundario: Cartón

Precauciones para su eliminación

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.

Rybelsus®, es una marca comercial de la propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2026

Novo Nordisk A/S