

# PUNTOS DESTACADOS DE LA FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO

Los puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar RYBELSUS® de manera segura y eficaz. Consulte la ficha técnica completa de RYBELSUS®.

RYBELSUS® (semaglutide) tablets, para uso oral Aprobación inicial en EE. UU.: 2017

#### ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES Consulte la ficha técnica completa para leer el recuadro de advertencias completo.

- Semaglutide causa tumores de las células C de la tiroides en los roedores. Se desconoce si RYBELSUS® causa tumores de células C de la tiroides, incluido el carcinoma medular de tiroides (CMT), en los seres humanos, ya que no se ha establecido la relevancia para los seres humanos de los tumores de células C de la tiroides causados por semaglutide en roedores (5.1, 13.1).
- RYBELSUS® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2). Se debe informar a los pacientes acerca del posible riesgo de CMT y sobre los síntomas de los tumores de tiroides (4, 5.1).

#### --- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES ---

# --- INDICACIONES Y USO ----

RYBELSUS® es un agonista de los receptores del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2 (1).

#### Limitaciones en el uso

• No debe usarse para tratar la diabetes mellitus tipo 1 (1).

# —— DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN ——

- Hay dos formulaciones de RYBELSUS® (es decir, la formulación R1 y la formulación R2) con diferentes dosis recomendadas (2.1).
  - Estas formulaciones no son sustituibles mg por mg.
  - Use cualquiera de las formulaciones, pero no use las dos al mismo tiempo.
- Tome RYBELSUS® con el estómago vacío por la mañana con agua (hasta 4 onzas de agua); no lo tome con líquidos diferentes al agua (2.2).
- Después de tomar RYBELSUS®, espere al menos 30 minutos antes de ingerir alimentos, bebidas o tomar otros medicamentos orales (2.2).
- Ingerir los comprimidos enteros. No se deben partir, triturar ni masticar (2.2).
- Consulte la ficha técnica completa para obtener instrucciones sobre cómo cambiar de OZEMPIC® a RYBELSUS® y cambiar entre las dos formulaciones diferentes de RYBELSUS® (2.4).

<u>Dosis Inicial, Escalonada y de Mantenimiento Recomendadas para las Formulaciones R1 y R2 de RYBELSUS® (2.3)</u>

## RYBELSUS® (formulación R1) (2.3)

- Días 1 a 30: La dosis inicial recomendada es de 3 mg por vía oral una vez al día durante 30 días (esta dosis no es eficaz para el control glucémico).
- Días 31 a 60: Aumentar la dosis a 7 mg por vía oral una vez al día.
- El día 61 o después, si: (2.3)
  - o no se necesita control glucémico adicional, mantener la dosis en 7 mg por vía oral una vez al día
  - o se necesita control glucémico adicional, aumentar la dosis a 14 mg por vía oral una vez al día.

# RYBELSUS® (formulación R2) (2.3)

- Días 1 a 30: La dosis inicial recomendada es de 1.5 mg por vía oral una vez al día durante 30 días (esta dosis no es eficaz para el control glucémico).
- Días 31 a 60: Aumentar la dosis a 4 mg por vía oral una vez al día.
- El día 61 o después, si: (2.3)
  - no se necesita control glucémico adicional, mantener la dosis en 4 mg por vía oral una vez al día.
  - o se necesita control glucémico adicional, aumentar la dosis a 9 mg por vía oral una vez al día.

# --- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES ----

- Comprimidos (formulación R1): 3 mg, 7 mg y 14 mg (3).
- Comprimidos (formulación R2): 1.5 mg, 4 mg y 9 mg (3).

#### —— CONTRAINDICACIONES ———

- Antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con síndrome NEM tipo 2 (4).
- Reacción de Hipersensibilidad Grave Previa a Semaglutide o a Alguno de los Excipientes de RYBELSUS® (4).

#### — ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ———

- Pancreatitis aguda: Se ha observado en pacientes tratados con agonistas del receptor del GLP-1, incluido RYBELSUS®. Se debe suspender el tratamiento de inmediato ante la sospecha de pancreatitis (5.2).
- Complicaciones de la retinopatía diabética: Se informaron casos en un ensayo de resultados cardiovasculares con la inyección de semaglutide. Se debe supervisar a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética (5.3).
- Hipoglucemia con el uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina: Puede aumentar
  el riesgo de hipoglucemia, incluida hipoglucemia grave. Puede ser necesario reducir la dosis del
  secretagogo de la insulina o de la insulina (5.4).
- Lesión renal aguda: Se debe supervisar el funcionamiento renal en los pacientes con insuficiencia renal que refieran reacciones adversas gastrointestinales (5.5).
- Reacciones adversas gastrointestinales graves: El tratamiento con RYBELSUS® se ha asociado
  con reacciones adversas gastrointestinales, a veces graves. No se recomienda indicar
  RYBELSUS® a pacientes con gastroparesia grave (5.6).
- Reacciones de hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves
   (p. ej., anafilaxia y angioedema). Interrumpa el tratamiento con RYBELSUS® si se presentan
   reacciones de hipersensibilidad y realice un seguimiento hasta que desaparezcan los signos y
   síntomas (5.7).
- Enfermedad aguda de la vesícula biliar: Si se sospecha de colelitiasis o colecistitis, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar (5.8).
- Aspiración pulmonar durante anestesia general o sedación profunda: Se ha notificado en pacientes tratados con agonistas del receptor del GLP-1 sometidos a cirugías o procedimientos electivos. Indique a los pacientes que informen a los proveedores de atención médica sobre cualquier cirugía o procedimiento planificado (5.9).

# ——— REACCIONES ADVERSAS ———

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥5 %) son náuseas, dolor abdominal, diarrea, disminución del apetito, vómitos y estreñimiento (6.1).

Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, llame a Novo Nordisk Inc. al 1-833-457-7455 o a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-332-1088 o por internet en www.fda.gov/medwatch.

# ——— INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ———

Otros fármacos orales: RYBELSUS® retrasa el vaciado gástrico. Considere aumentar el control clínico o de laboratorio cuando se administre conjuntamente con otros medicamentos orales que tengan un índice terapéutico estrecho o que requieren vigilancia clínica (7.2).

## ——— USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS ———

- Embarazo: Consulte la subsección Embarazo (8.1).
- Lactancia: No se recomienda amamantar (8.2).
- Mujeres y hombres con capacidad de procrear: Interrumpa el uso de RYBELSUS® en las mujeres como mínimo 2 meses antes de un embarazo planificado debido al prolongado período de reposo farmacológico que requiere semaglutide (8.3).

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 12/2024

# FICHA TÉCNICA COMPLETA: ÍNDICE\* ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES

# 1 INDICACIONES Y USO

#### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Descripción General de las Formulaciones de RYBELSUS®
- 2.2 Instrucciones importantes de administración
- 2.3 Dosis Inicial, Escalonada y de Mantenimiento Recomendadas para las Formulaciones R1 y R2 de RYBELSUS®
- 2.4 Cambio entre RYBELSUS® (Formulaciones R1 o R2) o de OZEMPIC® a RYBELSUS®

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

## 4 CONTRAINDICACIONES

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Riesgo de Tumores de Células C de la Tiroides
- 5.2 Pancreatitis Aguda
- 5.3 Complicaciones de la Retinopatía Diabética
- 5.4 Hipoglucemia con el uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina
- 5.5 Lesión renal aguda
- 5.6 Reacciones adversas gastrointestinales graves
- 5.7 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.8 Enfermedad aguda de la vesícula biliar
- 5.9 Aspiración pulmonar durante anestesia general o sedación profunda

# 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

# 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Uso concomitante con un secretagogo de insulina (p. ej., una sulfonilurea) o con insulina
- 7.2 Otros Fármacos Orales

# B USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico
- 8.6 Insuficiencia Renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

# 10 SOBREDOSIS

### 11 DESCRIPCIÓN

# 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenicidad

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, Mutagenia, Deterioro de la Fertilidad
- 13.2 Toxicología o farmacología en animales

# 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Descripción General de los Estudios Clínicos
- 4.2 Uso en monoterapia de RYBELSUS® en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
- 14.3 Uso en politerapia de RYBELSUS® en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
- 14.4 Estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

# 17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

\*No se mencionan las secciones o subsecciones que se han omitido de la ficha técnica completa.

# FICHA TÉCNICA COMPLETA

# ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES

- En los roedores, semaglutide causa tumores de células C de la tiroides dependientes de la dosis y la duración del tratamiento con las dosis clínicamente significativas. Se desconoce si RYBELSUS® causa tumores de células C de la tiroides, incluido el carcinoma medular de tiroides (CMT), en los seres humanos, ya que no se ha establecido la relevancia para los seres humanos de los tumores de células C de la tiroides causados por semaglutide en roedores (consulte Advertencias y Precauciones [5.1], Toxicología Preclínica [13.1]).
- RYBELSUS® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2) (consulte Contraindicaciones [4]). Se debe informar al paciente acerca del posible riesgo de CMT con el uso de RYBELSUS® y sobre los síntomas de los tumores de la tiroides (p. ej., una protuberancia en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente). El valor de vigilar periódicamente la calcitonina sérica o realizar ecografías de la tiroides es incierto para la detección temprana del CMT en pacientes tratados con RYBELSUS® (consulte Contraindicaciones [4], Advertencias y Precauciones [5.1]).

### 1 INDICACIONES Y USO

RYBELSUS® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Limitaciones en el uso

• RYBELSUS® no está indicado para su uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

#### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Descripción General de las Formulaciones de RYBELSUS®

- Hay dos formulaciones de RYBELSUS® (es decir, la formulación R1 y la formulación R2) con diferentes dosis recomendadas. Consulte las recomendaciones sobre cómo cambiar de una formulación a otra (consulte Dosificación y Administración [2.3, 2.4]).
  - RYBELSUS® (formulación R1) incluye concentraciones de 3 mg, 7 mg y 14 mg.
  - ∘ RYBELSUS® (formulación R2) incluye concentraciones de 1.5 mg, 4 mg y 9 mg.
- Estas formulaciones no son sustituibles mg por mg.
- Utilice la formulación R1 o la formulación R2 de RYBELSUS<sup>®</sup>; no utilice las dos al mismo tiempo.
- No tome más de un comprimido al día.

#### 2.2 Instrucciones importantes de administración

- Tome RYBELSUS® con el estómago vacío por la mañana con agua (hasta 4 onzas de agua).
   No tome RYBELSUS® con otros líquidos que no sean agua.
- Después de tomar RYBELSUS®, espere al menos 30 minutos antes de ingerir alimentos, bebidas o tomar otros medicamentos orales (consulte Farmacología Clínica [12.3]).
- Ingerir los comprimidos enteros. No se deben partir, triturar ni masticar.
- Si se olvida una dosis, omita la dosis olvidada y tome la próxima dosis al día siguiente.

# 2.3 Dosis Inicial, Escalonada y de Mantenimiento Recomendadas para las Formulaciones R1 y R2 de RYBELSUS®

RYBELSUS® (formulación R1)

RYBELSUS® (formulación R1) incluye las concentraciones siguientes de 3 mg, 7 mg y 14 mg.

Recomiende la siguiente dosis de RYBELSUS® (formulación R1) para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales (consulte Advertencias y Precauciones [5.6], Reacciones Adversas [6.1]):

- Dosis inicial (fase de inicio) (días 1 a 30): La dosis inicial recomendada es de 3 mg por vía oral una vez al día (esta dosis no es eficaz para el control glucémico).
- Dosis escalonada y de mantenimiento (a partir de los 31 días).
  - o Días 31 a 60: Aumentar la dosis a 7 mg por vía oral una vez al día.
  - El día 61 o después, si
    - no se necesita control glucémico adicional, mantener la dosis en 7 mg por vía oral una vez al día.
    - se necesita control glucémico adicional, aumentar la dosis a 14 mg por vía oral una vez al día.

# RYBELSUS® (formulación R2)

RYBELSUS® (formulación R2) incluye las concentraciones siguientes de 1.5 mg, 4 mg y 9 mg.

Recomiende la siguiente dosis de RYBELSUS® (formulación R2) para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales (consulte Advertencias y Precauciones [5.6], Reacciones Adversas [6.1]):

- Dosis inicial (fase de inicio) (días 1 a 30): La dosis inicial recomendada es de 1.5 mg por vía oral una vez al día (esta dosis no es eficaz para el control glucémico).
- Dosis escalonada y de mantenimiento (a partir de los 31 días):
  - o Días 31 a 60: Aumentar la dosis a 4 mg por vía oral una vez al día.
  - El día 61 o después, si:
    - no se necesita control glucémico adicional, mantener la dosis en 4 mg por vía oral una vez al día.
    - se necesita control glucémico adicional, aumentar la dosis a 9 mg por vía oral una vez al día.

# 2.4 Cambio entre RYBELSUS® (Formulaciones R1 o R2) o de OZEMPIC® a RYBELSUS®

Cambiar entre las formulaciones de RYBELSUS®

- No cambie entre las formulaciones de RYBELSUS® durante la fase de inicio (días 1 a 30) (consulte Dosificación y Administración [2.3]).
- Tras 30 días de tratamiento con RYBELSUS® (después de la fase de inicio) (consulte Dosificación y Administración [2.3]), los pacientes pueden cambiar entre las formulaciones de RYBELSUS® (ver **Tabla 1**).

 Al cambiar de una formulación a otra de RYBELSUS®, inicie la nueva formulación al día siguiente de suspender la formulación anterior.

# Tabla 1. Cambiar Entre Dosis Escalonadas o de Mantenimiento de las Formulaciones de RYBELSUS®

RYBELSUS® (formulación R1)*	RYBELSUS® (formulación R2)*
7 mg por vía oral una vez al día	4 mg por vía oral una vez al día
14 mg por vía oral una vez al día	9 mg por vía oral una vez al día

<sup>\*</sup>Suspenda esta formulación e inicie la formulación alternativa al día siguiente.

Cambiar de OZEMPIC® a RYBELSUS® (formulación R1) o a RYBELSUS® (formulación R2)

Cambiar de OZEMPIC® a RYBELSUS® (formulación R1)

- Una semana después de suspender 0.5 mg de OZEMPIC por vía subcutánea, comience con 7 mg o 14 mg de RYBELSUS® (formulación R1) por vía oral una vez al día.
- No se dispone de recomendaciones para que los pacientes que reciben OZEMPIC® 0.25 mg, 1 mg o 2 mg por vía subcutánea una vez a la semana cambien a RYBELSUS® (formulación R1).

Cambiar de OZEMPIC® a RYBELSUS® (formulación R2)

- Una semana después de suspender 0.5 mg de OZEMPIC por vía subcutánea, comience con 4 mg o 9 mg de RYBELSUS® (formulación R2) por vía oral una vez al día.
- No se dispone de recomendaciones para que los pacientes que reciben OZEMPIC® 0.25 mg, 1 mg o 2 mg por vía subcutánea una vez a la semana cambien a RYBELSUS® (formulación R2).

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

RYBELSUS® (semaglutide) tablets (formulación R1) están disponibles en:

3 mg: color entre blanco y amarillo claro, con forma ovalada, tiene grabado el número "3" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

7 mg: color entre blanco y amarillo claro, con forma ovalada, tiene grabado el número "7" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

14 mg: color entre blanco y amarillo claro, con forma ovalada, tiene grabado el número "14" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

RYBELSUS® (semaglutide) tablets (formulación R2) están disponibles en:

- 1.5 mg: color entre blanco y amarillo claro, forma redonda, tiene grabado el número "1.5" en una cara y la palabra "novo" en la otra.
- 4 mg: color entre blanco y amarillo claro, forma redonda, tiene grabado el número "4" en una cara y la palabra "novo" en la otra.
- 9 mg: color entre blanco y amarillo claro, forma redonda, tiene grabado el número "9" en una cara y la palabra "novo" en la otra.

## 4 CONTRAINDICACIONES

RYBELSUS® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides (CMT) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM 2) (consulte Advertencias y Precauciones [5.1]).
- Una reacción de hipersensibilidad grave previa a semaglutide o a alguno de los excipientes de RYBELSUS®. Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves (entre ellas, anafilaxia y angioedema) con el uso de RYBELSUS® (consulte Advertencias y Precauciones [5.7]).

# 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

# 5.1 Riesgo de tumores de células C de la tiroides

En ratas y ratones, semaglutide causó un aumento en la incidencia de tumores (adenomas y carcinomas) de células C de la tiroides en función de la dosis y la duración del tratamiento tras la exposición de por vida a concentraciones plasmáticas clínicamente significativas (consulte Toxicología Preclínica [13.1]). Se desconoce si RYBELSUS® causa tumores de células C de la tiroides, incluido el carcinoma medular de tiroides (CMT), en los seres humanos, ya que no se ha establecido la relevancia para los seres humanos de los tumores de células C de la tiroides causados por semaglutide en roedores.

En el período posterior a la comercialización, se han informado casos de CMT en pacientes tratados con liraglutide, otro agonista de los receptores del GLP-1; los datos incluidos en esos informes no son suficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de un agonista de los receptores del GLP-1 en seres humanos.

RYBELSUS® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con NEM 2. Se debe informar a los pacientes acerca del posible riesgo de CMT con el uso de RYBELSUS® y sobre los síntomas de los tumores de tiroides (p. ej., una protuberancia en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor de vigilar periódicamente la calcitonina sérica o realizar ecografías de la tiroides es incierto para la detección temprana del CMT en pacientes tratados con RYBELSUS®. Dicho seguimiento puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad del análisis de calcitonina sérica y a la elevada incidencia de fondo de enfermedades tiroideas. Un valor significativamente elevado de calcitonina sérica puede indicar la presencia de CMT y los pacientes que padecen esta enfermedad suelen tener valores de calcitonina >50 ng/l. Si al medir la calcitonina sérica se descubre que está elevada, debe someterse al paciente a otras evaluaciones. También se debe seguir evaluando a los pacientes a quienes se les detecten nódulos en la tiroides mediante la exploración física o estudios de imágenes del cuello.

#### 5.2 Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda, incluidos casos de pancreatitis hemorrágica o necrosante tanto mortales como no mortales, en pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, entre ellos RYBELSUS® (consulte Reacciones Adversas [6.1]).

Tras iniciar el tratamiento con RYBELSUS®, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar la presencia de signos y síntomas de pancreatitis (entre ellos, dolor abdominal intenso y persistente, que a veces se irradia hacia la espalda y que puede o no ir acompañado de vómitos). Ante la sospecha de pancreatitis, debe suspender RYBELSUS® e iniciar el tratamiento adecuado.

# 5.3 Complicaciones de la retinopatía diabética

En un análisis en grupo de los ensayos de control glucémico con RYBELSUS®, los pacientes notificaron reacciones adversas relacionadas con retinopatía diabética durante el estudio (4.2 % con RYBELSUS® y 3.8 % con el fármaco comparativo) (consulte Reacciones Adversas [6.1]).

En un ensayo de resultados cardiovasculares de 2 años con una inyección de semaglutide en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular alto, se presentaron complicaciones de la retinopatía diabética (que era un criterio de valoración adjudicado de 4 componentes) en los pacientes tratados con la inyección de semaglutide (3 %) en comparación con el placebo (1.8 %). El aumento del riesgo absoluto de complicaciones de la retinopatía diabética fue mayor entre los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética al inicio (8.2 % en quienes recibieron inyección de semaglutide, 5.2 % en quienes recibieron placebo) que entre los pacientes sin antecedentes conocidos de retinopatía diabética (0.7 % en quienes recibieron inyección de semaglutide, 0.4 % en quienes recibieron placebo).

El aumento rápido en el control de la glucemia ha sido asociado con un agravamiento temporal de la retinopatía diabética. No se ha estudiado el efecto del control glucémico a largo plazo con semaglutide en las complicaciones de la retinopatía diabética. Se debe supervisar a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para ver si esta progresa.

## 5.4 Hipoglucemia con el uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben RYBELSUS® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia, incluida hipoglucemia grave (consulte Reacciones Adversas [6.1], Interacciones Farmacológicas [7]).

El riesgo de hipoglucemia se puede reducir disminuyendo la dosis de la sulfonilurea (u otro secretagogo de la insulina administrado de manera concomitante) o de la insulina. Se debe advertir a los pacientes que reciben estos medicamentos concomitantes del riesgo de hipoglucemia y explicarles sus signos y síntomas.

#### 5.5 Lesión renal aguda

Ha habido informes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y agravamiento de la insuficiencia renal crónica, que en ocasiones pueden requerir hemodiálisis, en los pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, incluido el semaglutide. Algunos de esos eventos han ocurrido en pacientes sin enfermedad renal subyacente conocida. La mayoría de los eventos informados ocurrieron en pacientes que habían tenido náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación.

Se debe vigilar la función renal al iniciar o aumentar la dosis de RYBELSUS® en los pacientes que informan reacciones adversas gastrointestinales graves.

#### 5.6 Reacciones Adversas Gastrointestinales Graves

El uso de RYBELSUS® se ha asociado con reacciones adversas gastrointestinales, a veces graves (consulte Reacciones Adversas [6.1]). En los ensayos clínicos con RYBELSUS®, se notificaron reacciones adversas gastrointestinales graves con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron RYBELSUS® (7 mg, 0.6 %; 14 mg, 2 %) que en los pacientes que recibieron placebo (0.3 %).

No se recomienda indicar RYBELSUS® a pacientes con gastroparesia grave.

#### 5.7 Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (p. ej., anafilaxia, angioedema) en pacientes tratados con RYBELSUS®. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, interrumpa el uso de RYBELSUS; trate inmediatamente según las pautas de atención habituales y realice un seguimiento hasta que desaparezcan los signos y síntomas. RYBELSUS® está contraindicado en pacientes que hayan presentado previamente una reacción de hipersensibilidad grave a semaglutide o a alguno de los excipientes de RYBELSUS® (consulte Reacciones adversas [6.2]).

Se han informado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Tenga precaución en los pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con otro agonista de los receptores del GLP-1, ya que se desconoce si dichos pacientes serán propensos a estas reacciones anafilácticas con RYBELSUS®.

# 5.8 Enfermedad aguda de la vesícula biliar

Se han notificado episodios agudos de enfermedad de la vesícula biliar, como colelitiasis o colecistitis, en ensayos con agonistas del receptor GLP-1 y después de la comercialización. En los ensayos controlados con placebo, se informaron casos de colelitiasis en el 1 % de los pacientes tratados con 7 mg de RYBELSUS®. No se registraron casos de colelitiasis en los pacientes tratados con 14 mg de RYBELSUS® ni en los pacientes tratados con el placebo (consulte Reacciones Adversas [6.1]). Si se sospecha colelitiasis o colecistitis, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y hacer seguimiento clínico adecuado (consulte Reacciones Adversas [6.2]).

## 5.9 Aspiración pulmonar durante anestesia general o sedación profunda

RYBELSUS® retrasa el vaciado gástrico (consulte Farmacología clínica [12.2]). Tras la comercialización, se han notificado casos poco frecuentes de aspiración pulmonar en pacientes tratados con agonistas del receptor del GLP-1 sometidos a cirugías o procedimientos electivos que requirieron anestesia general o sedación profunda y que tenían contenido gástrico residual a pesar del cumplimiento de las recomendaciones de ayuno preoperatorio.

Los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones que mitiguen el riesgo de aspiración pulmonar durante la anestesia general o la sedación profunda en los pacientes tratados con RYBELSUS®, lo que incluye que no se ha podido determinar si las modificaciones de las recomendaciones de ayuno preoperatorio o la interrupción temporal del tratamiento con RYBELSUS® podrían reducir la incidencia de retención del contenido gástrico. Indique a los pacientes que informen a los proveedores de atención médica que están recibiendo RYBELSUS® antes de cualquier cirugía o procedimiento planificado.

### 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otras secciones de la ficha técnica:

- Riesgo de tumores de células C de la tiroides (consulte Advertencias y Precauciones [5.1])
- Pancreatitis Aguda (consulte Advertencias y Precauciones [5.2])
- Complicaciones de la retinopatía diabética (consulte Advertencias y Precauciones [5.3])
- Hipoglucemia con el uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina (consulte Advertencias y Precauciones [5.4])
- Lesión Renal Aguda (consulte Advertencias y Precauciones [5.5])
- Reacciones Adversas Gastrointestinales Graves (consulte Advertencias y Precauciones [5.6])
- Reacciones de Hipersensibilidad (consulte Advertencias y Precauciones [5.7])
- Enfermedad aguda de la vesícula biliar (consulte Advertencias y Precauciones [5.8])
- Aspiración pulmonar durante anestesia general o sedación profunda (consulte Advertencias y Precauciones [5.9])

## 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, no se pueden comparar directamente las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y estas pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica clínica.

Se ha establecido la seguridad de RYBELSUS® (formulación R2: concentraciones de 1.5 mg, 4 mg y 9 mg) (consulte Dosificación y Administración [2.2]) y RYBELSUS® (formulación R1: concentraciones de 3 mg, 7 mg y 14 mg) (consulte Dosificación y Administración [2.3]) como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 según estudios adecuados y bien controlados sobre RYBELSUS® (formulación R1) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (consulte Farmacología Clínica [12.3], Estudios Clínicos [14]). A continuación se muestran los resultados de seguridad de los estudios adecuados y bien controlados de RYBELSUS® (formulación R1) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

## Agrupamiento de ensayos controlados con placebo

Los datos de la **Tabla 2** se derivan de 2 ensayos controlados con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (consulte Estudios Clínicos [14]). Estos datos reflejan la exposición de 1,071 pacientes a RYBELSUS® con una duración media de exposición de 41.8 semanas. La media de edad de los pacientes era de 58 años, el 3.9 % tenían más de 75 años y el 52 % eran hombres. En estos ensayos, el 63 % eran blancos, el 6 % eran negros o afroestadounidenses y el 27 % eran asiáticos; el 19 % se identificó como de origen hispano o latino. Al inicio, los pacientes habían tenido diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.4 años y tenían una HbA<sub>1c</sub> media de 8.1 %. Al inicio, el 20.1 % de la población refirió retinopatía. El funcionamiento renal evaluado al inicio era normal (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]  $\geq$ 90 mL/min/1.73 m²) en el 66.2 %, levemente deteriorado (TFGe de 60 a 90 mL/min/1.73 m²) en el 32.4 % y moderadamente deteriorado (TFGe de 30 a 60 mL/min/1.73 m²) en el 1.4 % de los pacientes.

#### Agrupamiento de ensayos controlados con placebo y fármaco comparativo

La aparición de reacciones adversas también se evaluó en un grupo mayor de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 9 ensayos controlados con placebo y con fármacos comparativos (consulte Estudios Clínicos [14]). En este grupo, 4,116 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recibieron tratamiento con RYBELSUS® durante un período medio de 59.8 semanas. La media de edad de los pacientes era de 58 años, el 5 % tenían más de 75 años y el 55 % eran hombres. En estos ensayos, el 65 % eran blancos, el 6 % eran negros o afroestadounidenses y el 24 % eran asiáticos; el 15 % se identificó como de origen hispano o latino. Al inicio, los pacientes habían tenido diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 8.8 años y tenían una HbA<sub>1c</sub> media de 8.2 %. Al inicio, el 16.6 % de la población refirió retinopatía. El funcionamiento renal evaluado al inicio era normal (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]  $\geq$ 90 mL/min/1.73 m²) en el 65.9 %, levemente deteriorado (TFGe de 60 a 90 mL/min/1.73 m²) en el 28.5 % y moderadamente deteriorado (TFGe de 30 a 60 mL/min/1.73 m²) en el 5.4 % de los pacientes.

#### Reacciones adversas comunes

En la **Tabla 2** se pueden ver reacciones adversas comunes, a excepción de la hipoglucemia, asociadas al uso de RYBELSUS® en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de ensayos controlados con placebo. Dichas reacciones adversas fueron más comunes con RYBELSUS® que con el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con RYBELSUS®.

Tabla 2. Reacciones Adversas en Ensayos Controlados con Placebo Notificadas en ≥5 % de los Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 Tratados con RYBELSUS®

Reacción adversa	Placebo (N = 362) %	RYBELSUS® 7 mg (N = 356) %	RYBELSUS® 14 mg (N = 356) %
Náuseas	6	11	20
Dolor abdominal	4	10	11
Diarrea	4	9	10
Disminución del apetito	1	6	9
Vómitos	3	6	8
Estreñimiento	2	6	5

En el grupo de los ensayos clínicos controlados con placebo y con fármacos comparativos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas comunes, a excepción de la hipoglucemia, fueron similares a los mencionados en la **Tabla 2**.

# Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de ensayos controlados con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron RYBELSUS® en comparación con los que recibieron placebo: RYBELSUS® 14 mg una vez al día (41 %), RYBELSUS® 7 mg una vez al día (32 %) y placebo (21 %), incluidas reacciones graves (RYBELSUS® 14 mg 2.0 %, RYBELSUS® 7 mg 0.6 %, placebo 0.3 %). La mayoría de las reacciones informadas de náuseas, vómitos y/o diarrea ocurrieron al aumentar la dosis. Un mayor porcentaje de pacientes que recibieron RYBELSUS® 14 mg una vez al día (8 %) y RYBELSUS® 7 mg una vez al día (4 %) suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales en comparación con los pacientes que recibieron placebo (1 %).

Además de las reacciones de la **Tabla 2**, se produjeron las siguientes reacciones adversas gastrointestinales con una frecuencia <5 % en los pacientes tratados con RYBELSUS® (frecuencias indicadas, respectivamente, como 14 mg una vez al día, 7 mg una vez al día y placebo): distensión abdominal (3 %, 2 % y 1 %), dispepsia (0.6 %, 3 %, 0.6 %), eructos (2 %, 0.6 %, 0 %), flatulencia (1 %, 2 %, 0 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (2 %, 2 %, 0.3 %) y gastritis (2 %, 2 %, 0.8 %).

#### Otras reacciones adversas

Pancreatitis: En el grupo de los ensayos de RYBELSUS® controlados con placebo y con fármaco comparativo, la pancreatitis se notificó como un efecto adverso grave en 6 pacientes tratados con RYBELSUS® (0.1 eventos por cada 100 pacientes/año) frente a 1 en los pacientes tratados con el fármaco comparativo (<0.1 eventos por cada 100 pacientes/año).

Complicaciones de la Retinopatía Diabética: En el grupo de los ensayos de RYBELSUS® controlados con placebo y con fármaco comparativo, los pacientes notificaron reacciones adversas relacionadas con retinopatía diabética durante el ensayo (4.2 % con RYBELSUS® y 3.8 % con el fármaco comparativo).

Hipoglucemia: En la **Tabla 3** se resume la incidencia de hipoglucemia según varias definiciones en los ensayos controlados con placebo.

Tabla 3. Reacciones Adversas de Hipoglucemia en Ensayos Controlados con Placebo en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

	Placebo RYBELSUS® 7 mg		RYBELSUS® 14 mg
Monoterapia			
(26 semanas)	N = 178	N = 175	N = 175
Grave*	0 %	1 %	0 %
Glucosa plasmática <54 mg/dl	1 %	0 %	0 %

Como tratamiento complementario de metformin y/o sulfonilurea, insulina basal sola o de metformin en combinación con insulina basal en pacientes con insuficiancia renal moderada

insufficiencia fenal inouclaua					
(26 semanas)	N = 161	_	N = 163		
Grave*	0 %	_	0 %		
Glucosa plasmática <54 mg/dl	3 %	-	6 %		
Tratamiento complemen	Tratamiento complementario con insulina basal con o sin metformin				
(52 semanas) N = 184 N = 181			N = 181		
Grave*	1 %	0 %	1 %		
Glucosa plasmática <54 mg/dl	32 %	26 %	30 %		

<sup>\*</sup>Las reacciones adversas "graves" de hipoglucemia son episodios que requieren ayuda de otra persona.

Los casos de hipoglucemia fueron más frecuentes cuando RYBELSUS® se usó en combinación con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilureas) o insulina.

Aumento de Amilasa y Lipasa: En los ensayos controlados con placebo, los pacientes expuestos a 7 mg y 14 mg de RYBELSUS® presentaron un aumento medio con respecto al valor inicial de la amilasa del 10 % y el 13 %, respectivamente, y de la lipasa del 30 % y el 34 %, respectivamente. Estos cambios no se observaron en los pacientes tratados con el placebo.

Colelitiasis: En los ensayos controlados con placebo, se informaron casos de colelitiasis en el 1 % de los pacientes tratados con 7 mg de RYBELSUS®. No se registraron casos de colelitiasis en los pacientes tratados con 14 mg de RYBELSUS® ni en los pacientes tratados con el placebo.

Aumento de la Frecuencia Cardíaca: En los ensayos controlados con placebo, las dosis de 7 mg y 14 mg de RYBELSUS® se relacionaron con un aumento medio en la frecuencia cardíaca de 2 a 3 latidos por minuto. No hubo cambios en la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados con placebo.

#### 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de semaglutide, el ingrediente activo de RYBELSUS®. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular su frecuencia con seguridad o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos gastrointestinales: íleo
- Hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema, sarpullido, urticaria
- Hepatobiliares: colecistitis, colelitiasis que requieren colecistectomía
- Trastornos del sistema nervioso: mareos, disestesias, disgeusia
- Pulmonares: se han presentado casos de aspiración pulmonar en pacientes tratados con agonistas del receptor del GLP-1 sometidos a cirugías o procedimientos electivos que requieren anestesia general o sedación profunda
- Piel y tejido subcutáneo: alopecia

# 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

# 7.1 Uso concomitante con un secretagogo de insulina (p. ej., una sulfonilurea) o con insulina

RYBELSUS® estimula la liberación de insulina en presencia de concentraciones elevadas de glucosa en sangre. Los pacientes que reciben RYBELSUS® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia, incluida hipoglucemia grave.

Al iniciar el tratamiento con RYBELSUS®, considere reducir las dosis de secretagogos de insulina (como las sulfonilureas) o de insulina administradas de manera concomitante para reducir el riesgo de hipoglucemia (consulte Advertencias y Precauciones [5.4] y Reacciones adversas [6.1]).

## 7.2 Otros Fármacos Orales

RYBELSUS® retrasa el vaciado gástrico y, por lo tanto, es posible que afecte la absorción de otros fármacos orales. La exposición a levothyroxine aumentó un 33 % (IC del 90 %: 125-142) cuando se administró con RYBELSUS® en un estudio de interacciones farmacológicas (consulte Farmacología Clínica [12.3]).

Cuando administre RYBELSUS® de forma conjunta con otros fármacos orales que tengan un índice terapéutico estrecho o que requieran control clínico, considere aumentar el seguimiento clínico o de laboratorio (consulte Dosificación y Administración [2]).

# 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

# 8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles sobre el uso de RYBELSUS® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo asociado al fármaco de causar defectos congénitos graves, abortos espontáneos u otros resultados adversos maternos o fetales. Hay ciertas consideraciones clínicas con respecto a los riesgos de la diabetes mal controlada en el embarazo (consulte Consideraciones clínicas). Según estudios de reproducción en animales, puede haber riesgos para el feto por la exposición a RYBELSUS® durante el embarazo. RYBELSUS® solo se debe usar durante el embarazo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto.

En ratas preñadas a las que se administró semaglutide durante la organogénesis, se produjo mortalidad embriofetal, anomalías estructurales y alteraciones en el crecimiento a exposiciones maternas por debajo de la dosis máxima recomendada para los seres humanos (DMRH) según el área bajo la curva (ABC). En conejas y monas cynomolgus a las que se administró semaglutide durante la organogénesis, se observaron abortos tempranos y anomalías estructurales con la exposición a dosis inferiores a la DMRH (conejos) y ≥10 veces la DMRH (monos). Estos hallazgos coincidieron con una marcada disminución del peso corporal materno en ambas especies animales *(consulte Datos)*.

El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes es del 6 % al 10 % en las mujeres con diabetes pregestacional con una HbA $_{1c}$ >7, y se ha informado que puede ser de hasta 20 % a 25 % en las mujeres con una HbA $_{1c}$ >10. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente comprobados es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

## Consideraciones Clínicas

Riesgo Asociado a Enfermedad de la Madre y el Feto: La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo de cetoacidosis diabética, preeclampsia, aborto espontáneo, parto prematuro y complicaciones durante el parto en la madre. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo de defectos congénitos importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía en el feto.

#### Datos

Datos en Animales: En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embriofetal en ratas, se administraron dosis subcutáneas de 0.01, 0.03 y 0.09 mg/kg/día (0.2, 0.7 y 2.1 veces la DMRH) a los machos durante 4 semanas antes y durante todo el apareamiento, y a las hembras desde 2 semanas antes del apareamiento y durante la organogénesis hasta el día 17 de gestación. Tanto en las madres como en los padres se observaron reducciones mediadas por el fármaco en el aumento de peso corporal y el consumo de alimentos con todas las dosis. En las crías, se observaron una reducción en el crecimiento de los fetos y anomalías viscerales (vasos sanguíneos del corazón) y esqueléticas (huesos craneales, vértebras, costillas) con la DMRH.

En un estudio de desarrollo embriofetal en conejas preñadas, se administraron dosis subcutáneas de 0.0010, 0.0025 o 0.0075 mg/kg/día (0.06, 0.6 y 4.4 veces la DMRH) durante la organogénesis, desde el día 6 hasta el día 19 de gestación. Se observaron reducciones mediadas por el fármaco en el aumento de peso corporal y el consumo de alimentos con todas las dosis. Se observaron abortos tempranos y mayor incidencia de anomalías fetales viscerales (riñones, hígado) y esqueléticas (esternebras) sin importancia a dosis de ≥0.0025 mg/kg/día, a exposiciones clínicamente significativas.

En un estudio de desarrollo embriofetal en monas cynomolgus preñadas, se administraron dosis subcutáneas de 0.015, 0.075 y 0.15 mg/kg dos veces a la semana (1.9, 9.9 y 29 veces la DMRH) durante la organogénesis, desde el día 16 hasta el día 50 de gestación. La marcada pérdida de peso corporal y las reducciones en el aumento de peso y el consumo de alimento en la madre al inicio y que eran mediadas por el fármaco coincidieron con la aparición de anomalías esporádicas (vértebras, esternebras, costillas) a ≥0.075 mg/kg dos veces a la semana (≥9 veces la exposición humana).

En un estudio de desarrollo pre- y posnatal en monas cynomolgus preñadas, se administraron dosis subcutáneas de 0.015, 0.075 y 0.15 mg/kg dos veces a la semana (1.3, 6.4 y 14 veces la DMRH) desde el día 16 hasta el día 140 de gestación. La marcada pérdida de peso corporal y las reducciones en el aumento de peso y el consumo de alimento en la madre al inicio y que eran mediadas por el fármaco coincidieron con un aumento en los abortos tempranos y derivaron en el nacimiento de crias ligeramente más pequeñas a dosis de  $\ge 0.075$  mg/kg dos veces a la semana ( $\ge 6$  veces la exposición humana).

El salcaprozato de sodio (SNAC), un potenciador de absorción presente en RYBELSUS®, atraviesa la placenta y llega a los tejidos fetales en ratas. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas Sprague Dawley gestantes, se administró SNAC por vía oral a dosis de 1,000 mg/kg/día (no se midieron los niveles de exposición) desde el día 7 de la gestación hasta el día 20 de la lactancia. Se observó aumento en el tiempo de gestación, aumento en el número de mortinatos y disminución en la viabilidad de las crías.

# 8.2 Lactancia

## Resumen de riesgos

En un estudio clínico de lactancia se registraron concentraciones de semaglutide por debajo del límite inferior de cuantificación en la leche materna humana. Sin embargo, el salcaprozato de sodio (SNAC) y sus metabolitos están presentes en la leche materna. Dado que la actividad de las enzimas implicadas en la eliminación del SNAC puede ser menor en los lactantes que en los adultos, se pueden presentar concentraciones plasmáticas altas de SNAC en recién nacidos y lactantes. Dado que se desconoce la posibilidad de que se manifiesten reacciones adversas graves en los lactantes alimentados con leche materna debido a la posible acumulación de SNAC y a que existen formulaciones alternativas de semaglutide que no contienen SNAC que pueden usarse durante la lactancia, advierta a las pacientes que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con RYBELSUS®.

#### 8.3 Mujeres y Hombres con Capacidad de Procrear

Interrumpa el uso de RYBELSUS® en las mujeres al menos 2 meses antes de un embarazo planificado debido al prolongado período de reposo farmacológico que requiere semaglutide *(consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]).* 

#### 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de RYBELSUS® en los pacientes pediátricos.

#### 8.5 Uso geriátrico

En el grupo de ensayos de control glucémico, 1,229 (30 %) pacientes tratados con RYBELSUS® tenían más de 65 años y 199 (5 %) pacientes tratados con RYBELSUS® tenían más de 75 años (consulte Estudios Clínicos [14]). En el ensayo de resultado cardiovasculares PIONEER 6, 891 (56 %) pacientes tratados con RYBELSUS® tenían más de 65 años de edad y 200 (13 %) pacientes tratados con RYBELSUS® tenían más de 75 años de edad.

No se han observado diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia de RYBELSUS® entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes adultos más jóvenes.

#### 8.6 Insuficiencia renal

La dosis recomendada de RYBELSUS® en pacientes con insuficiencia renal es la misma que en personas con función renal normal.

Se evaluó la seguridad y eficacia de RYBELSUS® en un estudio clínico de 26 semanas de duración en el que se incluyeron 324 pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a 59 ml/min/1.73 m²) (consulte Estudios Clínicos [14.1]). En pacientes con insuficiencia renal, incluida enfermedad renal terminal, no se observó ningún cambio clínicamente significativo en la farmacocinética de semaglutide (consulte Farmacología Clínica [12.3]).

#### 8.7 Insuficiencia Hepática

La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es la misma que en personas con función hepática normal.

En un estudio en sujetos con distintos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio clínicamente significativo en la farmacocinética de semaglutide (consulte Farmacología Clínica [12.3]).

#### O SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento complementario adecuado según los signos y síntomas clínicos del paciente. Considere la posibilidad de ponerse en contacto con la línea de ayuda en caso de envenenamiento (Poison Help line) (1-800-222-1222) o con un toxicólogo médico para

obtener recomendaciones adicionales sobre el manejo de la sobredosis. Podría necesitarse un período de observación y tratamiento prolongado para estos síntomas, teniendo en cuenta la prolongada semivida de RYBELSUS® de aproximadamente 1 semana.

#### 11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de RYBELSUS®, para uso oral, contienen semaglutide, un agonista del receptor GLP-1. El esqueleto peptídico se produce por fermentación por levaduras. El principal mecanismo de prolongación de semaglutide es la unión a albúmina facilitada por la modificación de la lisina de la posición 26 con un espaciador hidrofílico y un ácido graso dicarboxílico C18. Asimismo, semaglutide está modificada en la posición 8 para aportar estabilización contra la degradación por la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). Se efectuó una leve modificación en la posición 34 para asegurar la unión de un solo ácido graso dicarboxílico. La fórmula molecular es C<sub>187</sub>H<sub>291</sub>N<sub>45</sub>O<sub>59</sub> y el peso molecular es 4113.58 g/mol.

Fórmula estructural:

Semaglutide es un polvo higroscópico de color blanco a casi blanco.

Cada comprimido de:

- RYBELSUS® (formulación R1) contiene 3 mg, 7 mg o 14 mg de semaglutide y los siguientes excipientes: estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona y salcaprozato de sodio (SNAC).
- RYBELSUS® (formulación R2) contiene 1.5 mg, 4 mg o 9 mg de semaglutide y los siguientes excipientes: SNAC y estearato de magnesio.

#### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 12.1 Mecanismo de acción

Semaglutide es un análogo del GLP-1 con un 94 % de homología de secuencia con el GLP-1 humano. Semaglutide actúa como un agonista de los receptores del GLP-1 que se une de forma selectiva a los receptores del GLP-1, el objetivo del GLP-1 natural, y los activa.

El GLP-1 es una hormona fisiológica que desempeña diversas acciones en la glucosa, mediadas por los receptores del GLP-1.

El principal mecanismo de prolongación que tiene como resultado la prolongada semivida de semaglutide es la unión a albúmina, lo que deriva en una depuración renal disminuida y protección contra la degradación metabólica. Además, semaglutide está estabilizada contra la degradación por la enzima DPP-4.

Semaglutide reduce la glucosa en la sangre mediante un mecanismo por el cual estimula la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón, ambas de manera dependiente de la glucosa. Por consiguiente, cuando la glucosa en la sangre está alta, se estimula la secreción de insulina y se inhibe la secreción de glucagón. El mecanismo de disminución de la glucosa en la sangre también conlleva un retraso en el vaciado gástrico en la fase posprandial inicial.

# 12.2 Farmacodinámica

Las evaluaciones farmacodinámicas que se describen a continuación se realizaron en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron inyecciones subcutáneas de placebo o semaglutide una vez a la semana durante 12 semanas (los pacientes tratados con inyecciones de semaglutide comenzaron con dosis más bajas, que luego se ajustaron hasta 1 mg una vez a la semana). RYBELSUS® no está aprobado para uso subcutáneo.

# Glucemia en ayunas y posprandial

Semaglutide reduce las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandial. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con la inyección de 1 mg de semaglutide logró reducciones en la glucemia en términos de cambio absoluto respecto al valor inicial y una reducción relativa en comparación con el placebo de 29 mg/dl (22 %) en la glucemia en ayunas, 74 mg/dl (36 %) en la glucemia posprandial a las 2 horas y 30 mg/dl (22 %) en la concentración media de glucosa a las 24 horas.

#### Secreción de insulina

Tanto la primera como la segunda fase de la secreción de insulina aumentan en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con semaglutide en comparación con un placebo.

# Secreción de glucagón

Semaglutide reduce las concentraciones de glucagón en ayunas y posprandial.

# Secreción de insulina y glucagón dependiente de la glucosa

Semaglutide disminuyó las concentraciones elevadas de glucosa en la sangre estimulando la secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón de manera dependiente de la glucosa.

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

#### Vaciado gástrico

Semaglutide causa un retraso del vaciado gástrico posprandial temprano, lo que reduce la velocidad a la cual aparece la glucosa en la circulación después de ingerir alimentos.

# Electrofisiología Cardíaca

Se evaluó el efecto de semaglutide administrado por vía subcutánea en la repolarización cardíaca en un estudio exhaustivo del QTc. Con un nivel de exposición promedio 4 veces superior al de la dosis máxima recomendada de RYBELSUS®, semaglutide no prolonga los intervalos QTc en ningún grado clínicamente relevante.

# 12.3 Farmacocinética

La concentración media estimada de semaglutide en estado estacionario fue de 6.7 nmol/l y 14.6 nmol/l tras la administración oral una vez al día de 7 mg y 14 mg de RYBELSUS® (formulación R1), respectivamente, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La exposición a semaglutide aumentó de manera proporcional a la dosis. La exposición en situación de equilibrio se alcanzó después de las 4 y 5 semanas de la administración oral de RYBELSUS®.

#### Absorción

Semaglutide está coformulado con salcaprozato de sodio, lo que facilita su absorción después de la administración oral de RYBELSUS®. La absorción de semaglutide se produce predominantemente en el estómago.

La biodisponibilidad absoluta estimada de semaglutide fue aproximadamente:

- del 0.4 % al 1 % después de la administración oral de 3 mg, 7 mg y 14 mg de RYBELSUS® (formulación R1).
- del 1 % al 2 % después de la administración oral de 1.5 mg, 4 mg y 9 mg de RYBELSUS<sup>®</sup> (formulación R2).

La concentración máxima de semaglutide se alcanzó aproximadamente 1 hora después de la administración oral de RYBELSUS®.

Efecto de la Formulación de RYBELSUS®: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la media en equilibrio dinámico de la SE de la ABCo-24 h, SE y Cmáx, SE entre las dosis de 3 mg, 7 mg y 14 mg de RYBELSUS® (formulación R1) y las dosis de 1.5 mg, 4 mg y 9 mg de RYBELSUS® (formulación R2), respectivamente, en un estudio clínico realizado en sujetos sanos.

Efecto del Volumen y el Momento de la Ingestión de Agua: Se administraron dosis únicas de 10 mg de semaglutide oral (formulación R1) con 50 ml o 240 ml de agua después de un ayuno nocturno de 8 horas y un ayuno continuo de 4 horas posterior a la dosis en sujetos sanos. La absorción de semaglutide (es decir, el área bajo la curva [ABC] y las concentraciones máximas [C<sub>máx</sub>]) fue mayor tras la administración de 50 ml de agua en comparación con la de 240 ml.

Durante 10 días, los sujetos sanos recibieron 10 mg de semaglutide oral (formulación R1) en dosis una vez al día con 50 ml o 120 ml de agua en ayunas con un período de ayuno posterior a la dosis de 15, 30, 60 o 120 minutos. En este estudio, la absorción de semaglutide (es decir, el ABC y la  $C_{máx}$ ) tue mayor después de un período de ayuno posterior a la dosis más prolongado. No hubo diferencias clínicamente significativas en la absorción de semaglutide con la administración de 50 ml o 120 ml de agua.

# Distribución

El volumen absoluto de distribución de semaglutide es de aproximadamente 8 l en pacientes con diabetes tipo 2. Semaglutide se une >99 % a la albúmina plasmática.

#### Eliminación

La semivida de eliminación de semaglutide es de aproximadamente una semana con un aclaramiento absoluto de aproximadamente 0.04 l/hora en pacientes con diabetes tipo 2. Semaglutide está presente en la circulación durante aproximadamente cinco semanas después de la última dosis de RYBELSUS®. *Metabolismo:* La principal vía de eliminación de semaglutide es el metabolismo, tras la proteólisis del esqueleto peptídico y la beta-oxidación secuencial de la cadena lateral del ácido graso.

Excreción: Las principales vías de excreción del producto relacionado con semaglutide son por la orina y las heces. Alrededor del 3 % de la dosis absorbida se excreta en la orina en forma de semaglutide intacta.

# Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de semaglutide según la edad (≥18 años), el sexo, la raza (blancos, asiáticos, negros o afroestadounidenses), el origen étnico, el peso corporal (de 40 a 188 kg), enfermedad gastrointestinal superior (es decir, gastritis crónica y/o enfermedad por reflujo gastroesofágico), insuficiencia hepática (es decir, leve, moderada o grave según el sistema Child-Pugh) e insuficiencia renal (es decir, leve, moderada, grave, enfermedad renal en etapas).

# Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios Clínicos y Enfoques Basados en Modelos: El retraso en el vaciado gástrico con semaglutide puede influir en la absorción de los fármacos orales administrados de forma concomitante. Se realizaron ensayos para estudiar el posible efecto de semaglutide en la absorción de fármacos orales administrados de manera concomitante por vía oral durante una exposición en situación de equilibrio.

<u>Levothyroxine</u>: el ABC de la thyroxine total (es decir, ajustado por niveles endógenos) aumentó un 33 % tras la administración de una dosis única de 600 mcg de levothyroxine administrada concomitantemente con semaglutide oral. La exposición máxima ( $C_{máx}$ ) se mantuvo sin cambios.

<u>Otros Fármacos</u>: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de semaglutide cuando se usó concomitantemente con omeprazole. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de los siguientes fármacos cuando se usaron concomitantemente con semaglutide: lisinopril, S-warfarin, R-warfarin, metformin, digoxin, ethinyl estradiol, levonorgestrel, furosemide o rosuvastatin.

Estudios In Vitro: Semaglutide ha demostrado un potencial muy bajo para inhibir o inducir las enzimas CYP y para inhibir los transportadores del fármaco.

### 12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármacos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad de la prueba. Las diferencias en los métodos de prueba impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármacos en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármacos en otros estudios, incluidos los de semaglutide u otros productos de semaglutide.

Durante los períodos de tratamiento de 26 a 78 semanas en 5 ensayos clínicos en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (consulte Estudios Clínicos [14.2 y 14.3]) y un ensayo clínico en adultos japoneses con diabetes mellitus tipo 2, 14/2,924 (0.5 %) de los pacientes tratados con RYBELSUS® desarrollaron anticuerpos antisemaglutídicos. De estos 14 pacientes tratados con RYBELSUS®, 7 pacientes (el 0.2 % de la población total del estudio tratada con RYBELSUS®) desarrolló anticuerpos que reaccionaron de forma cruzada con el GLP-1 nativo. No se observó ningún efecto clínicamente significativo de los anticuerpos antisemaglutide sobre la farmacocinética de RYBELSUS®. No hay suficiente información para caracterizar los efectos de los anticuerpos antisemaglutide sobre la farmacodinámica, la seguridad o la eficacia de semaglutide.

#### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

# 13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

En un estudio de 2 años de carcinogenia en ratones CD-1, se administraron dosis subcutáneas de 0.3, 1 y 3 mg/kg/día (9, 33 y 113 veces la DMRH de 14 mg de RYBELSUS®, basada en el ABC) a los machos, y de 0.1, 0.3 y 1 mg/kg/día (3, 9 y 33 veces la DMRH) a las hembras. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de adenomas de células C de la tiroides y un aumento numérico en los carcinomas de células C tanto en los machos como en las hembras con todas las dosis (≥3 veces la exposición humana).

En un estudio de 2 años de carcinogenia en ratas Sprague Dawley, se administraron dosis subcutáneas de 0.0025, 0.01, 0.025 y 0.1 mg/kg/día (debajo de la cuantificación, 0.8, 1.8 y 11 veces la exposición

a la DMRH). Se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de adenomas de células C de la tiroides tanto en los machos como en las hembras con todas las dosis, y un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de carcinomas de células C en los machos con ≥0.01 mg/kg/día, a exposiciones de interés clínico.

Se desconoce cuál es la relevancia para los seres humanos de los tumores de células C de la tiroides en ratas y no se pudo determinar en estudios clínicos ni preclínicos *(consulte el Recuadro de Advertencias, Advertencias y Precauciones [5.1]).* 

Semaglutide no resultó mutagénica ni clastogénica en una serie estándar de pruebas de genotoxicidad (mutagenia bacteriana [Ames], prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, micronúcleo de médula ósea de rata).

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embriofetal en ratas, se administraron dosis subcutáneas de 0.01, 0.03 y 0.09 mg/kg/día (0.2, 0.7 y 2.1 veces la DMRH) a ratas machos y hembras. A los machos se les administró durante 4 semanas antes del apareamiento y a las hembras se les administró durante 2 semanas antes del apareamiento y durante la organogénesis hasta el día 17 de gestación. No se observaron efectos en la fertilidad de los machos. En las hembras, se observó prolongación del ciclo estral con todas las dosis, junto con una pequeña reducción en la cantidad de cuerpo lúteo con la dosis de ≥0.03 mg/kg/día. Estos efectos probablemente hayan sido una respuesta adaptativa secundaria al efecto farmacológico de semaglutide sobre el consumo de alimento y el peso corporal.

#### 13.2 Toxicología o farmacología en animales

En estudios mecanicistas realizados con SNAC en ratas se observó aumento de las concentraciones de lactato y disminución de la concentración de glucosa en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se observaron aumentos pequeños, pero estadísticamente significativos de lactato (hasta 2 veces) en unos pocos animales cuando se aproximaban a la exposición clínica. A exposiciones más altas, estos hallazgos se asociaron con signos clínicos adversos de moderados a graves (letargo, respiración anormal, ataxia, reducción de la actividad, el tono corporal y los reflejos) y con una marcada disminución de la concentración de glucosa en plasma y LCR. Estos hallazgos concuerdan con la inhibición de la respiración celular y conducen a la mortalidad en concentraciones de SNAC ≥100 veces la C<sub>máx</sub> clínica.

#### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

# 14.1 Descripción general de los estudios clínicos

RYBELSUS® se ha estudiado en monoterapia y en combinación con metformin, sulfonilureas, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa-2 (SGLT-2), insulinas y tiazolidinedionas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La eficacia de RYBELSUS® se comparó con placebo, empagliflozin, sitagliptin y liraglutide. RYBELSUS® también se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal leve y moderada.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, RYBELSUS® dio como resultado reducción clínicamente significativa de la HbA<sub>1c</sub> con respecto al valor inicial en comparación con el placebo.

Se ha establecido la eficacia de RYBELSUS® (formulación R2: concentraciones de 1.5 mg, 4 mg y 9 mg) (consulte Dosificación y Administración [2.3]) y RYBELSUS® (formulación R1: concentraciones de 3 mg, 7 mg y 14 mg) (consulte Dosificación y Administración [2.3]) como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 según estudios adecuados y bien controlados sobre RYBELSUS® (formulación R1) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (consulte Farmacología Clínica [12.3]). A continuación se muestran los resultados de eficacia de los estudios adecuados y bien controlados de RYBELSUS® (formulación R1) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

La edad, el sexo, la raza, el origen étnico, el IMC, el peso corporal, la duración de la diabetes y el grado de insuficiencia renal no afectaron la eficacia de RYBELSUS®.

# 14.2 Uso en monoterapia de RYBELSUS® en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En un ensayo doble ciego de 26 semanas (NCT02906930), 703 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 no controlada adecuadamente con dieta y ejercicio se asignaron al azar para recibir 3 mg, 7 mg o 14 mg de RYBELSUS® una vez al día o a un placebo. Los pacientes tenían una media de edad de 55 años y el 51 % eran hombres. La duración media de la diabetes mellitus tipo 2 era de 3.5 años y la media del IMC era 32 kg/m². El 75 % eran blancos, el 5 % eran negros o afroestadounidenses y el 17 % eran asiáticos; el 26 % se identificó como de origen hispano o latino.

La monoterapia con 7 mg y 14 mg de RYBELSUS® dio como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (ver **Tabla 4**).

Tabla 4. Resultados en la Semana 26 de un Ensayo de RYBELSUS® como Monoterapia en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 Mal Controlada con Dieta y Eiercicio

	Placebo	RYBELSUS® 7 mg	RYBELSUS® 14 mg
Población (N) por intención de tratar (ITT) <sup>a</sup>	178	175	175
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Valor inicial (media)	7.9	8	8
Cambio en la semana 26 <sup>b</sup>	-0.3	-1.2	-1.4
Diferencia con placebo <sup>b</sup> [IC: 95 %]		-0.9 [-1.1; -0.6] <sup>c</sup>	-1.1 [-1.3; -0.9]°
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA <sub>1c</sub> <7 %	31	69	77
GPA (mg/dL)			
Valor inicial (media)	160	162	158
Cambio en la semana 26 <sup>b</sup>	-3	-28	-33

a La población por intención de tratar incluye todos los pacientes aleatorizados. En la semana 26, faltaba el criterio de valoración principal de la HbA<sub>1c</sub> en el 5.6 %, el 8.6 % y el 8.6 % de los pacientes asignados aleatoriamente a placebo, RYBELSUS® 7 mg y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente. Los datos faltantes se imputaron mediante un modelo de mezcla de patrones utilizando imputación múltiple (IM). El patrón se definió mediante el tratamiento aleatorizado y el estado del tratamiento en la semana 26. Durante el ensayo, el 15 %, el 2 % y el 1 % de los pacientes asignados al azar al placebo, RYBELSUS® 7 mg y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente, iniciaron la administración de medicamentos antidiabéticos adicionales como complemento del tratamiento aleatorio.

<sup>b</sup> Estimado mediante un modelo ANCOVA basado en los datos, independientemente de la interrupción del producto del ensayo o el inicio de medicamentos de rescate, ajustados según el valor inicial y la región.

El peso corporal inicial medio fue de 88.6 kg, 89.0 kg y 88.1 kg en los grupos de placebo, RYBELSUS® 7 mg y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente. Los cambios medios observados desde el inicio hasta la semana 26 fueron de -1.4 kg, -2.3 kg y -3.7 kg en los grupos de placebo, RYBELSUS® 7 mg y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente. RYBELSUS® 7 mg tuvo una diferencia con respecto al placebo (IC 95 %) de -0.9 kg (-1.9, 0.1) y RYBELSUS® 14 mg de -2.3 kg (-3.1, -1.5).

# 14.3 Uso en Politerapia de RYBELSUS® en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Combinación con metformin

En un ensayo de 26 semanas (NCT02863328), 822 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 se asignaron al azar para recibir 14 mg de RYBELSUS® una vez al día o 25 mg de empagliflozin una vez al día, todos en combinación con metformin. Los pacientes tenían una media de edad de 58 años y el 50 % eran hombres. La duración media de la diabetes mellitus tipo 2 era de 7.4 años y la media de IMC era 33 kg/m². El 86 % eran blancos, el 7 % eran negros o afroestadounidenses y el 6 % eran asiáticos; el 24 % se identificó como de origen hispano o latino.

El tratamiento con 14 mg de RYBELSUS® una vez al día durante 26 semanas dio como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA<sub>1c</sub> en comparación con 25 mg de empagliflozin una vez al día (ver **Tabla 5**).

Tabla 5. Resultados en la Semana 26 de un Ensayo que Comparó RYBELSUS® con Empagliflozin en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2, Combinado con Metformin

	RYBELSUS® 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Población (N) por intención de tratar (ITT) <sup>a</sup>	411	410
HbA <sub>1c</sub> (%)		
Valor inicial (media)	8.1	8.1
Cambio en la semana 26 <sup>b</sup>	-1.3	-0.9
Diferencia con empagliflozin <sup>b</sup> [IC: 95 %]	-0.4 [-0.6, -0.3] <sup>c</sup>	
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA <sub>1c</sub> <7 %	67	40
GPA (mg/dL)		
Valor inicial (media)	172	174
Cambio en la semana 26 <sup>b</sup>	-36	-36

<sup>a</sup>La población por intención de tratar incluye todos los pacientes aleatorizados. En la semana 26, faltaba el criterio de valoración principal de la HbA<sub>1c</sub> en el 4.6 % y el 3.7 % de los pacientes asignados aleatoriamente a RYBELSUS<sup>®</sup> 14 mg y empagliflozin 25 mg, respectivamente. Los datos faltantes se imputaron mediante un modelo de mezcla de patrones utilizando imputación múltiple (IM). El patrón se definió mediante el tratamiento aleatorizado y el estado del tratamiento en la semana 26. Durante el ensayo, el 1.9 % y el 1.2 % de los pacientes asignados al azar a RYBELSUS<sup>®</sup> 14 mg y empagliflozin 25 mg, respectivamente, iniciaron la administración de medicamentos anticiabeticos adicionales como complemento del tratamiento aleatorio.

<sup>b</sup>Estimado mediante un modelo ANCOVA basado en los datos, independientemente de la interrupción del producto del ensayo o el inicio de medicamentos de rescate, ajustados según el valor inicial y la región. <sup>c</sup>p<0.001 (bilateral sin ajustar) para superioridad, controlado por multiplicidad.

El peso corporal inicial medio era de 91.9 kg y 91.3 kg en los grupos de RYBELSUS® 14 mg y empagliflozin 25 mg, respectivamente. Los cambios medios observados desde el inicio hasta la semana 26 fueron de -3.8 kg y -3.7 kg en los grupos de RYBELSUS® 14 mg y empagliflozin 25 mg, respectivamente. RYBELSUS® 14 mg tuvo una diferencia con respecto a empagliflozin (IC 95 %) de -0.1 kg (-0.7, 0.5).

# Combinación con metformin o metformin con sulfonilurea

En un ensayo doble ciego de 26 semanas (NCT02607865), se asignaron al azar 1,864 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tomaban solo metformin o metformin con sulfonilurea para que recibieran 3 mg, 7 mg y 14 mg de RYBELSUS® o 100 mg de sitagliptin una vez al día. Los pacientes tenían una media de edad de 58 años y el 53 % eran hombres. La duración media de la diabetes mellitus tipo 2 era de 8.6 años y la media del IMC era 32 kg/m². El 71 % eran blancos, el 9 % eran negros o afroestadounidenses y el 13 % eran asiáticos; el 17 % se identificó como de origen hispano o latino.

El tratamiento con 7 mg y 14 mg de RYBELSUS® una vez al día durante 26 semanas dio como resultado una reducción estadísticamente significativa de la  $HbA_{1c}$  en comparación con 100 mg de sitagliptin una vez al día (ver **Tabla 6**).

Tabla 6. Resultados en la Semana 26 de un Ensayo que Comparó RYBELSUS® con 100 mg de Sitagliptin Una Vez al Día en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2, en Combinación con Metformin o Metformin con Sulfonilurea

Tipo 2, on combination con motionini o motionini con cumunatou				
	RYBELSUS® 7 mg	RYBELSUS® 14 mg	Sitagliptin 100 mg	
Población (N) por intención de tratar (ITT)a	465	465	467	
HbA <sub>1c</sub> (%)				
Valor inicial (media)	8.4	8.3	8.3	
Cambio en la semana 26 <sup>b</sup>	-1	-1.3	-0.8	
Diferencia con sitagliptin <sup>b</sup> [IC: 95 %]	-0.3 [-0.4; -0.1] <sup>c</sup>	-0.5 [-0.6; -0.4] <sup>c</sup>		
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA <sub>1c</sub> <7 %	44	56	32	
GPA (mg/dL)				
Valor inicial (media)	170	168	172	
Cambio en la semana 26 <sup>b</sup>	-21	-31	-15	

°La población por intención de tratar incluye todos los pacientes aleatorizados. En la semana 26, faltaba el criterio de valoración principal de la HbA<sub>1c</sub> en el 5.8 %, el 6.2 % y el 4.5 % de los pacientes asignados aleatoriamente a RYBELSUS® 7 mg, RYBELSUS® 14 mg y a sitagliptin 100 mg, respectivamente. Los valores faltantes se imputaron mediante un modelo de mezcla de patrones utilizando imputación múltiple (IM). El patrón se definió mediante el tratamiento aleatorizado y el estado del tratamiento en la semana 26. Durante el ensayo, el 2.4 %, el 1.1 % y el 2.8 % de los pacientes asignados al azar a RYBELSUS® 7 mg, RYBELSUS® 14 mg y sitagliptin 100 mg, respectivamente, iniciaron la administración de medicamentos antidiabéticos adicionales como complemento del tratamiento aleatorio.

cp<0.001 (bilateral sin ajustar) para superioridad, controlado por multiplicidad.

<sup>b</sup> Estimado mediante un modelo ANCOVA basado en los datos, independientemente de la interrupción del producto del ensayo o el inicio de medicamentos de rescate, ajustados según el valor inicial, los fármacos de base y la región.

°p<0.001 (bilateral sin ajustar) para superioridad, controlado por multiplicidad.

El peso corporal inicial medio era de 91.3 kg, 91.2 kg y 90.9 kg en los grupos de RYBELSUS® 7 mg, RYBELSUS® 14 mg y sitagliptin 100 mg, respectivamente. Los cambios medios observados desde el inicio hasta la semana 26 fueron de -2.2 kg, -3.1 kg y -0.6 kg en los grupos de RYBELSUS® 7 mg, RYBELSUS® 14 mg y sitagliptin 100 mg, respectivamente. RYBELSUS® 7 mg tuvo una diferencia con respecto a sitagliptin (IC 95 %) de -1.6 kg (-2.0, -1.1) y RYBELSUS® 14 mg de -2.5 kg (-3.0, -2.0).

#### Combinación con metformin o metformin con inhibidores del SGLT2

En un ensayo doble ciego y doble simulado de 26 semanas (NCT02863419), se asignaron al azar 711 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 tratados solo con metformin o metformin con inhibidores del SGLT2 para recibir RYBELSUS® 14 mg una vez al día, liraglutide 1.8 mg en inyección subcutánea una vez al día o un placebo. Los pacientes tenían una media de edad de 56 años y el 52 % eran hombres. La duración media de la diabetes mellitus tipo 2 era de 7.6 años y la media del IMC era 33 kg/m². El 73 % eran blancos, el 4 % eran negros o afroestadounidenses y el 13 % eran asiáticos; el 6 % se identificó como de origen hispano o latino.

El tratamiento con 14 mg de RYBELSUS® una vez al día durante 26 semanas dio como resultado reducciones estadísticamente significativas de la HbA<sub>1c</sub> en comparación con el placebo. El tratamiento con 14 mg de RYBELSUS® una vez al día durante 26 semanas dio como resultado reducciones similares de la HbA<sub>1c</sub> en comparación con 1.8 mg de liraglutide (ver **Tabla 7**).

Tabla 7. Resultados en la Semana 26 de un Ensayo que Comparó RYBELSUS® con Liraglutide y Placebo en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2, Combinado con Metformin o con Metformin y un Inhibidor del SGLT2

	Placebo	RYBELSUS® 14 mg	Liraglutide 1.8 mg
Población (N) por intención de tratar (ITT) <sup>a</sup>	142	285	284
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Valor inicial (media)	7.9	8	8
Cambio en la semana 26 <sup>b</sup>	-0.2	-1. 2	-1.1
Diferencia con placebo <sup>b</sup> [IC: 95 %]		-1.1 [-1.2; -0.9] <sup>c</sup>	
Diferencia con liraglutide <sup>b</sup> [IC: 95 %]		-0.1 [-0.3; 0.0]	
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA <sub>1c</sub> <7 %	14	68	62
GPA (mg/dL)	-		
Valor inicial (media)	167	167	168
Cambio en la semana 26 <sup>b</sup>	-7	-36	-34

<sup>a</sup>La población por intención de tratar incluye todos los pacientes aleatorizados. En la semana 26, faltaba el criterio de valoración principal de la HbA<sub>1c</sub> en el 5.6 %, el 4.2 % y el 2.5 % de los pacientes asignados aleatoriamente a placebo, liraglutide 1.8 mg y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente. Los valores faltantes se imputaron mediante un modelo de mezcla de patrones utilizando imputación múltiple (IM). El patrón se definió mediante el tratamiento aleatorizado y el estado del tratamiento en la semana 26. Durante el ensayo, el 7.7 %, el 3.2 % y el 3.5 % de los pacientes asignados al azar al placebo, liraglutide 1.8 mg y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente, iniciaron la administración de medicamentos antidiabéticos adicionales como complemento del tratamiento aleatorio.

Estimado mediante un modelo ANCOVA basado en los datos, independientemente de la interrupción del producto del ensayo o el inicio de medicamentos de rescate, ajustados según el valor inicial, los fármacos de base y la región.

°p<0.001 (bilateral sin ajustar) para superioridad, controlado por multiplicidad.

El peso corporal inicial medio era de 93.2 kg, 95.5 kg y 92.9 kg en los grupos de placebo, liraglutide 1.8 mg y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente. Los cambios medios observados desde el inicio hasta la semana 26 fueron de -0.5 kg, -3.1 kg y -4.4 kg en los grupos de placebo, liraglutide 1.8 mg y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente. RYBELSUS® 14 mg tuvo una diferencia con respecto al placebo (IC 95 %) de -3.8 kg (-4.7, -3.0). RYBELSUS® 14 mg tuvo una diferencia con respecto a liraglutide 1.8 mg de -1.2 (-1.9, -0.6).

Combinación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada con metformin sola, sulfonilurea sola, insulina basal sola o metformin en combinación con sulfonilurea o insulina basal.

En un ensayo doble ciego de 26 semanas (NCT02827708), se asignaron al azar 324 pacientes adultos con insuficiencia renal moderada (TFGecKD-EPI 30-59 ml/min/1.73 m²) para recibir RYBELSUS ® 14 mg o placebo una vez al día. RYBELSUS® se añadió al régimen antidiabético estable del paciente previo al ensayo. La dosis de insulina se redujo en un 20 % en la aleatorización en el caso de los pacientes que recibían insulina basal. Se permitió reducir la dosis de insulina y sulfonilurea en caso de hipoglucemia; se permitió ajustar la dosis de insulina en forma ascendente, pero sin superar la dosis previa al ensayo clínico.

Los pacientes tenían una media de edad de 70 años y el 48 % eran hombres. La duración media de la diabetes mellitus tipo 2 era de 14 años y la media del IMC era 32 kg/m². El 96 % eran blancos, el 4 % negros o afroestadounidenses y el 0.3 % asiáticos; el 6.5 % se identificó como de origen hispano o latino. El 39.5 % de los pacientes tenían un valor de TFGe de 30 a 44 mL/min/1.73 m².

El tratamiento con 14 mg de RYBELSUS® una vez al día durante 26 semanas dio como resultado reducción estadísticamente significativa de la HbA<sub>1c</sub> con respecto al valor inicial en comparación con el placebo (ver **Tabla 8**).

Tabla 8. Resultados en la Semana 26 de un Ensayo que Comparó RYBELSUS® con un Placebo en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada

	Placebo	RYBELSUS® 14 mg
Población (N) por intención de tratar (ITT) <sup>a</sup>	161	163
HbA <sub>1c</sub> (%)		
Valor inicial (media)	7.9	8
Cambio en la semana 26 <sup>b</sup>	-0.2	-1
Diferencia con placebo <sup>b</sup> [IC: 95 %]		-0.8 [-1.0; -0.6] <sup>c</sup>
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA <sub>1c</sub> <7 %	23	58
GPA (mg/dL)		
Valor inicial (media)	164	164
Cambio en la semana 26 <sup>b</sup>	-7	-28

<sup>a</sup>La población con intención de tratar incluye a todos los pacientes aleatorizados, incluidos los pacientes que reciben medicamentos de rescate. En la semana 26, faltaba el criterio de valoración principal de la HbAte en el 3.7 % y el 5.5 % de los pacientes asignados aleatoriamente a placebo y a RYBELSUS® 14 mg, respectivamente. Los valores faltantes se imputaron mediante un modelo de mezcla de patrones utilizando imputación múltiple (IM). El patrón se definió mediante el tratamiento aleatorizado y el estado del tratamiento en la semana 26. Durante el ensayo, el 10 % y el 4.3 % de los pacientes asignados al azar al placebo y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente, iniciaron la administración de medicamentos antidiabéticos adicionales como complemento del tratamiento aleatorio.

<sup>b</sup> Estimado mediante un modelo ANCOVA basado en los datos, independientemente de la interrupción del producto del ensayo o el inicio de medicamentos de rescate, ajustados según el valor inicial, los fármacos de base, el grado de afectación renal y la región.

<sup>c</sup>p<0.001 (bilateral sin ajustar) para superioridad, controlado por multiplicidad.

El peso corporal inicial medio era de 90.4 kg y 91.3 kg en los grupos de placebo y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente. Los cambios medios observados desde el inicio hasta la semana 26 fueron de -0.9 kg y -3.4 kg en los grupos de placebo y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente. RYBELSUS® 14 mg tuvo una diferencia con respecto al placebo (IC 95 %) de -2.5 kg (-3.2, -1.8).

#### Combinación con insulina con o sin metformin

En un ensayo doble ciego de 26 semanas (NCT03021187), se asignaron al azar 731 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con insulina (basal, basal/en bolo o premezclada) con o sin metformin a 3 mg, 7 mg y 14 mg de RYBELSUS® una vez al día o a un placebo una vez al día. Se redujo en un 20 % la dosis de insulina a todos los pacientes en la aleatorización para reducir el riesgo de hipoglucemia. A los pacientes se les permitió aumentar la dosis de insulina solo hasta la dosis de insulina inicial que tenían antes de la aleatorización.

Los pacientes tenían una media de edad de 61 años y el 54 % eran hombres. La duración media de la diabetes mellitus tipo 2 era de 15 años y la media del IMC era 31 kg/m². El 51 % eran blancos, el 7 % eran negros o afroestadounidenses y el 36 % eran asiáticos; el 13 % se identificó como de origen hispano o latino.

El tratamiento con 7 mg y 14 mg de RYBELSUS® una vez al día durante 26 semanas dio como resultado reducción estadísticamente significativa de la HbA<sub>1c</sub> con respecto al valor inicial en comparación con el placebo una vez al día (ver **Tabla 9**).

Tabla 9. Resultados en la Semana 26 de un Ensayo que Comparó RYBELSUS® con un Placebo en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2, en Combinación con Insulina Sola o con Metformin

	Placebo	RYBELSUS® 7 mg	RYBELSUS® 14 mg
Población (N) por intención de tratar (ITT)a	184	182	181
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Valor inicial (media)	8.2	8.2	8.2
Cambio en la semana 26 <sup>b</sup>	-0.1	-0.9	-1.3
Diferencia con placebo <sup>b</sup> [IC: 95 %]		-0.9 [-1.1; -0.7] <sup>c</sup>	-1.2 [-1.4; -1.0] <sup>c</sup>
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA <sub>1c</sub> <7 %	7	43	58
GPA (mg/dL)			
Valor inicial (media)	150	153	150
Cambio en la semana 26 <sup>b</sup>	5	-20	-24

<sup>a</sup>La población por intención de tratar incluye todos los pacientes aleatorizados. En la semana 26, faltaba el criterio de valoración principal de la HbA<sub>1c</sub> en el 4.3 %, el 4.4 % y el 4.4 % de los pacientes asignados aleatoriamente a placebo, RYBELSUS® 7 mg y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente. Los valores faltantes se imputaron mediante un modelo de mezcla de patrones utilizando imputación múltiple (IM). El patrón se definió mediante el tratamiento aleatorizado y el estado del tratamiento en la semana 26. Durante el ensayo, el 4.9 %, el 1.1 % y el 2.2 % de los pacientes asignados al azar al placebo, RYBELSUS® 7 mg y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente, iniciaron la administración de medicamentos antidiabéticos adicionales como complemento del tratamiento aleatorio.

<sup>b</sup> Estimado mediante un modelo ANCOVA basado en los datos, independientemente de la interrupción del producto del ensayo o el inicio de medicamentos de rescate, ajustados según el valor inicial, los fármacos de base y la región.

°p<0.001 (bilateral sin ajustar) para superioridad, controlado por multiplicidad.

El peso corporal inicial medio era de 86.0 kg, 87.1 kg y 84.6 kg en los grupos de placebo, RYBELSUS® 7 mg y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente. Los cambios medios observados desde el inicio hasta la semana 26 fueron de -0.4 kg, -2.4 kg y -3.7 kg en los grupos de placebo, RYBELSUS® 7 mg y RYBELSUS® 14 mg, respectivamente. RYBELSUS® 7 mg tuvo una diferencia con respecto al placebo (IC 95 %) de -2.0 kg (-3.0, -1.0) y RYBELSUS® 14 mg de -3.3 kg (-4.2, -2.3).

#### 14.4 Estudio de Resultados Cardiovasculares en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 y Enfermedad Cardiovascular

PIONEER 6 (NCT02692716) es un ensayo multicéntrico, multinacional, controlado con placebo y doble ciego. En este ensayo, se asignaron al azar 3,183 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 no controlada y enfermedad cardiovascular aterosclerótica para recibir 14 mg de RYBELSUS® una vez al día o un placebo durante una mediana de tiempo de observación de 16 meses. El ensayo comparó el riesgo de un evento cardiovascular adverso grave (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE) entre RYBELSUS® y el placebo cuando estos se añadieron a los tratamientos estándar para la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, y se usaron de forma concomitante con ellos. El criterio de valoración principal, MACE, fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un criterio de valoración compuesto de tres elementos: muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal.

Los pacientes que cumplían los requisitos para participar en el ensayo tenían más de 50 años y presentaban una enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, arterial periférica, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca clase II o III según la NYHA establecida y estable o tenían más de 60 años y otros factores de riesgo específicos de enfermedad cardiovascular. En total, 1,797 pacientes (56.5 %) tenían enfermedad cardiovascular establecida sin enfermedad renal crónica, 354 pacientes (11.1 %) solo tenían enfermedad renal crónica y 544 pacientes (17.1 %) tenían tanto enfermedad cardiovascular como enfermedad renal crónica y 549 pacientes (17.1 %) tenían tanto enfermedad cardiovascular sin enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica establecida. La media de edad al inicio era de 66 años y el 68 % eran hombres. La duración media de la diabetes era de 14.9 años y la media del IMC era 32 kg/m². El 72 % eran blancos, el 6 % eran negros o afroestadounidenses y el 20 % eran asiáticos; el 16 % se identificó como de origen hispano o latino. Las enfermedades concomitantes de los pacientes en este ensayo incluían, entre otras, insuficiencia cardíaca (12 %), antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico (8 %) y antecedentes de infarto de miocardio (36 %). En total, el 99.7 % de los pacientes concluyó el ensayo y al finalizar el ensayo se conocía el estado vital del 100 %.

Para el análisis primario, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para comprobar la no inferioridad de 14 mg de RYBELSUS® con respecto al placebo durante el tiempo transcurrido hasta el primer MACE, con un margen de riesgo de 1.3. El error de tipo 1 se controló en varias pruebas mediante una estrategia de prueba jerárquica. Se estableció la no inferioridad con respecto al placebo, con un cociente de riesgo igual a 0.79 (IC del 95 %: 0.57, 1.11) durante la mediana del tiempo de observación de 16 meses. La proporción de pacientes que experimentaron al menos un MACE fue del 3.8 % (61/1591) para RYBELSUS® 14 mg y del 4.8 % (76/1592) para el placebo.

#### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

#### Presentación

Las concentraciones de RYBELSUS® (formulación R1) están disponibles de la siguiente manera:

Concentración del comprimido	Descripción	Configuración del envase	Número NDC
3 mg	Color entre blanco y amarillo claro, forma ovalada, tiene grabado el número "3" en una cara y la palabra "novo" en la otra.	Frasco de 30 comprimidos	0169-4303-30
7 mg	Color entre blanco y amarillo claro, forma ovalada, tiene grabado el número "7" en una cara y la palabra "novo" en la otra.	Frasco de 30 comprimidos	0169-4307-30
14 mg	Color entre blanco y amarillo claro, forma ovalada, tiene grabado el número "14" en una cara y la palabra "novo" en la otra.	Frasco de 30 comprimidos	0169-4314-30

Las concentraciones de RYBELSUS® (formulación R2) están disponibles de la siguiente manera:

Concentración del comprimido	Descripción	Configuración del envase	Número NDC
1.5 mg	Color entre blanco y amarillo claro, forma redonda, tiene grabado el número "1.5" en una cara y la palabra "novo" en la otra.	Frasco de 30 comprimidos	0169-4815-30
4 mg	Color entre blanco y amarillo claro, forma redonda, tiene grabado el número "4" en una cara y la palabra "novo" en la otra.	Frasco de 30 comprimidos	0169-4804-30
9 mg	Color entre blanco y amarillo claro, forma redonda, tiene grabado el número "9" en una cara y la palabra "novo" en la otra.	Frasco de 30 comprimidos	0169-4809-30

#### Almacenamiento y manipulación

Almacenar a una temperatura entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C); se permiten desviaciones entre 59 °F y 86 °F (15 °C a 30 °C) (consulte Temperatura Ambiente Controlada por la USP). Conservar y dispensar en el frasco original.

Guardar los comprimidos en su frasco original hasta su uso para protegerlos de la humedad. Guarde el producto en un lugar seco y alejado de la humedad.

# 17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA de EE. UU. (Guía del medicamento).

## Riesgo de tumores de células C de la tiroides

Informe a los pacientes que semaglutide causa tumores de células C de la tiroides en roedores y que no se ha determinado cuál es la relevancia de este hallazgo para los seres humanos. Indique a los pacientes que informen al médico si tienen síntomas de tumores tiroideos (p. ej., un bulto en el cuello, ronquera, disfagia o disnea) (consulte el Recuadro de Advertencias en la sección Advertencias y Precauciones [5.1]).

# Pancreatitis Aguda

Informe a los pacientes sobre el riesgo de pancreatitis aguda y sus síntomas: dolor abdominal intenso que puede irradiarse a la espalda y que puede o no ir acompañado de vómitos. Indique a los pacientes que dejen de usar RYBELSUS® de inmediato y que se pongan en contacto con su médico si se sospecha de pancreatitis (consulte Advertencias y Precauciones [5.2]).

## Complicaciones de la retinopatía diabética

Indique a los pacientes que se comuniquen con su médico si presentan cambios en la vista durante el tratamiento con RYBELSUS® (consulte Advertencias y Precauciones [5.3]).

## Hipoglucemia con el uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina

Informe a los pacientes que el riesgo de hipoglucemia aumenta cuando RYBELSUS® se administra con un secretagogo de insulina (como una sulfonilurea) o insulina. Explique a los pacientes los signos y síntomas de la hipoglucemia [consulte Advertencias y Precauciones (5.4)].

### Deshidratación e insuficiencia renal

Advierta a los pacientes tratados con RYBELSUS® del posible riesgo de deshidratación debido a reacciones adversas gastrointestinales y que tomen precauciones para evitar deshidratarse. Informe a los pacientes del posible riesgo de agravamiento del funcionamiento renal y explíqueles cuáles son los signos y síntomas asociados a la insuficiencia renal, así como la posibilidad de recibir diálisis como intervención médica si presentan insuficiencia renal (consulte Advertencias y Precauciones [5.5]).

## Reacciones adversas gastrointestinales graves

Informe a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales graves. Indique a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si tienen síntomas gastrointestinales graves o persistentes (consulte Advertencias y Precauciones [5.6]).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Advierta a los pacientes que se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad durante el uso de RYBELSUS® posterior a la comercialización. Informe a los pacientes de los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indíqueles que suspendan el tratamiento con RYBELSUS® y que consulten al médico de inmediato si se producen tales síntomas (consulte Advertencias y Precauciones [5.7]).

# Enfermedad aguda de la vesícula biliar

Informe a los pacientes del posible riesgo de colelitiasis o colecistitis. Explique a los pacientes que deben contactar con su médico si sospechan de colelitiasis o colecistitis para realizar el seguimiento clínico adecuado *(consulte Advertencias y Precauciones [5.8]).* 

## Aspiración Pulmonar Durante Anestesia General o Sedación Profunda:

Informe a los pacientes que RYBELSUS® puede provocar que su estómago se vacíe más lentamente, lo que podría dar lugar a complicaciones con la anestesia o sedación profunda durante cirugías o procedimientos planificados. Indique a los pacientes que informen a los proveedores de atención médica que están tomando RYBELSUS® antes de cualquier cirugía o procedimiento planificado (consulte Advertencias y Precauciones [5.9]).

#### Embarazo

Advierta a las embarazadas del posible riesgo para el feto. Advierta a las mujeres que deben informar a su médico si quedan embarazadas o planean quedar embarazadas *(consulte Uso en poblaciones específicas [8.1], [8.3]).* 

#### Lactancia

RYBELSUS® pasa a la leche materna y no se sabe cómo afecta al lactante. Advierta a las mujeres en período de lactancia que no amamanten durante el tratamiento con RYBELSUS® (consulte Uso en poblaciones específicas [8.2]).

# Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Interrumpa el uso de RYBELSUS® al menos 2 meses antes de un embarazo planificado debido al prolongado período de reposo farmacológico que requiere semaglutide (consulte Uso en poblaciones específicas [8.3]).

Fabricado por: Novo Nordisk A/S DK-2880 Bagsvaerd Dinamarca

Para obtener información adicional sobre RYBELSUS®, comuníquese con: Novo Nordisk Inc. 800 Scudders Mill Road Blaisbaro, N.108526

Plainsboro, NJ 08536 1-833-457-7455

Versión: 8

RYBELSUS® y OZEMPIC® son marcas comerciales registradas de Novo Nordisk A/S.

Información sobre la patente: http://www.novonordisk-us.com/products/ product-patents.html

© 2024 Novo Nordisk US24RYB01033 diciembre de 2024



## **GUÍA DEL MEDICAMENTO**

RYBELSUS® (semaglutide) tablets, para uso oral

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a usar RYBELSUS® y cada vez que renueve la receta. Es posible que haya información nueva. Esta información no sustituye una consulta con su proveedor de atención médica para hablar sobre su afección o su tratamiento.

# ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre RYBELSUS®? RYBELSUS® puede provocar efectos secundarios graves, como:

- Posibles tumores de tiroides, incluso cáncer. Informe a su proveedor de atención médica si encuentra un bulto o hinchazón en el cuello, o si tiene ronquera, dificultad para tragar o falta de aliento. Podrían ser síntomas de cáncer de tiroides. En estudios realizados con roedores, RYBELSUS® y otros medicamentos que actúan como RYBELSUS® causaron tumores en la tiroides, incluso cáncer de tiroides. No se sabe si RYBELSUS® causa tumores en la tiroides o un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular de tiroides (CMT) en las personas.
- No use RYBELSUS® si usted o algún miembro de su familia ha tenido un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular de tiroides (CMT) o si tiene una afección del sistema endocrino conocida como síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM 2).

# ¿Qué es RYBELSUS®?

RYBELSUS® es un medicamento de venta con receta que se usa junto con la dieta y el ejercicio para mejorar los valores de azúcar (glucosa) en sangre en adultos con diabetes tipo 2.

• RYBELSUS® no debe usarse en personas con diabetes tipo 1.

No se sabe si RYBELSUS® es seguro y eficaz para usar en niños.

### No utilice RYBELSUS® si:

- usted o algún miembro de su familia ha tenido un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular de tiroides (CMT) o si tiene una afección del sistema endocrino llamada síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM 2).
- ha tenido una reacción alérgica grave a semaglutide o a alguno de los ingredientes de RYBELSUS®. Puede consultar una lista completa de los ingredientes de RYBELSUS® al final de esta Guía del medicamento. Los síntomas de una reacción alérgica grave incluyen:
  - o hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta o problemas para respirar o tragar
  - o sarpullido grave o prurito intenso
- o latidos muy rápidos del corazón
- o desmayos o sentirse mareado

# Antes de usar RYBELSUS®, informe a su proveedor de atención médica si tiene alguna otra afección médica, incluso lo siguiente:

- Tiene o ha tenido problemas de páncreas o riñones.
- Tiene antecedentes de problemas de visión relacionados con la diabetes.
- Tiene programada una cirugía u otros procedimientos que requieren anestesia o somnolencia profunda (sedación profunda).
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si RYBELSUS® es perjudicial para el feto. Si planea quedar embarazada, debe suspender el tratamiento con RYBELSUS® 2 meses antes de quedar embarazada. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de controlar el azúcar en la sangre si planea quedar embarazada o durante el embarazo.
- Está amamantando o planea amamantar. No se recomienda amamantar durante el tratamiento con RYBFI SUS®

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que use, incluidos los de venta con y sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. RYBELSUS® puede afectar la forma en que actúan algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden afectar la forma en que actúa RYBELSUS®

Antes de usar RYBELSUS®, hable con su proveedor de atención médica sobre los niveles bajos de azúcar en la sangre y cómo tratarlos. Informe a su proveedor de atención médica si está usando otros medicamentos para tratar la diabetes, como insulina o sulfonilureas. Sepa qué medicamentos usa. Tenga una lista de sus medicamentos y muéstresela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

#### ¿Cómo debo tomar RYBELSUS®?

- Use RYBELSUS® exactamente como le indique su médico.
- No tome más de 1 comprimido al día.
- Tome RYBELSUS® por vía oral con el estómago vacío y por la mañana.
- Tome RYBELSUS® con un sorbo de agua (no más de 4 onzas). No tome RYBELSUS® con ningún otros líquidos que no sean agua.
- No lo parta, triture ni mastique. Trague RYBELSUS® entero.
- Después de 30 minutos, puede comer, beber o tomar otros medicamentos orales.
- Si olvida una dosis de RYBELSUS®, omita la dosis olvidada y regrese a su horario habitual.
- Si se administra demasiada cantidad de RYBELSUS®, llame a su proveedor de atención médica o a la línea de ayuda en caso de intoxicación al 1-800-222-1222 o diríjase de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

#### Es posible que sea necesario cambiar la dosis de RYBELSUS® y de otros medicamentos para la diabetes debido a

cambios en el nivel de actividad física o ejercicio, aumento o pérdida de peso, aumento del estrés, enfermedad, cambio en la dieta, fiebre, traumatismo, infección, cirugía o debido a otros medicamentos que reciba.

# ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RYBELSUS®?

RYBELSUS® puede provocar efectos secundarios graves, como:

- Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre RYBELSUS®?".
- Inflamación del páncreas (pancreatitis). Suspenda el tratamiento con RYBELSUS® y llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene un dolor intenso en la zona del estómago (abdomen), acompañado o no de vómitos. Es posible que sienta el dolor desde el abdomen hacia
- Cambios en la vista. Informe a su proveedor de atención médica si nota algún cambio en la vista durante el tratamiento con RYBELSUS®.
- Nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia). El riesgo de que le baje el azúcar en la sangre puede ser mayor si usa RYBELSUS<sup>®</sup> junto con otro medicamento que disminuya el azúcar en la sangre, como una sulfonilurea o insulina. Algunos de los síntomas y signos que

indican azúcar baja en sangre pueden ser:

o mareos o aturdimiento

dolor de cabeza

- o visión borrosa
- o habla arrastrada
- sudoración o confusión o somnolencia
  - temblores o frecuencia cardíaca acelerada o debilidad
- o ansiedad, irritabilidad o cambios de humor
- o hambre

  - o sensación de nerviosismo
- Problemas en los riñones (insuficiencia renal). En las personas que tienen problemas de riñones, la diarrea, las náuseas y los vómitos pueden causar pérdida de líquidos (deshidratación), que podría empeorar la enfermedad del riñón. Es importante que beba líquidos para disminuir la probabilidad de deshidratarse.
- **Problemas gástricos graves.** Se han notificado problemas gástricos, a veces graves, en personas que usan RYBELSUS®. Informe a su proveedor de atención médica si tiene problemas gástricos graves o que no desaparecen.
- Reacciones alérgicas graves. Suspenda el uso de RYBELSUS® y solicite asistencia médica de inmediato si tiene cualquiera de los síntomas de una reacción alérgica grave, como:
  - o hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta
  - o sarpullido grave o prurito intenso
- oproblemas para respirar o tragar odesmayos o sentirse mareado
- o latidos muy rápidos del corazón
- Problemas en la vesícula biliar. Algunas personas que usan RYBELSUS® tuvieron problemas de la vesícula biliar. Avise de inmediato a su proveedor de atención médica si tiene síntomas de problemas en la vesícula biliar, que podrían incluir:
  - o dolor en la parte superior del estómago (abdomen)
- o coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia)
- o fiebre o heces de color arcilla
- · Paso de alimentos o líquidos a los pulmones durante una cirugía u otros procedimientos que requieren anestesia o somnolencia profunda (sedación profunda). El RYBELSUS<sup>®</sup> puede aumentar la probabilidad de que los alimentos lleguen a los pulmones durante una cirugía u otros procedimientos. Informe a todos sus proveedores de atención médica que está recibiendo RYBELSUS® antes de que le programen una cirugía u otros procedimientos.

Los efectos secundarios más frecuentes de RYBELSUS® pueden incluir náuseas, dolor de estómago (abdominal), diarrea, disminución del apetito, vómitos y estreñimiento. Las náuseas, los vómitos y la diarrea son más frecuentes cuando inicia el tratamiento con RYBELSUS® por primera vez.

Hable con su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de RYBELSUS® Llame a su médico para que lo aconseje sobre los efectos secundarios. Para informar efectos

# secundarios a la FDA, llame al 1-800-FDA-1088. ¿Cómo debo almacenar RYBELSUS®?

- Guarde RYBELSUS® a una temperatura ambiente de entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).
- Guarde en un lugar seco y alejado de la humedad.
- Guarde los comprimidos en el frasco original cerrado de RYBELSUS<sup>®</sup> hasta el momento de tomar uno. No lo guarde en ningún otro recipiente.
- Mantenga RYBELSUS® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

#### Información general sobre el uso seguro y eficaz de RYBELSUS®.

Los medicamentos a veces se recetan para otros fines distintos a los mencionados en la Guía del medicamento. No use RYBELSUS® para una afección para la cual no fue recetado. No administre RYBELSUS® a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría causarles

Puede pedirle al farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre RYBELSUS® redactada para profesionales de la salud.

# ¿Cuáles son los ingredientes de RYBELSUS®?

Ingrediente activo: semaglutide.

#### **Excipientes:**

- RYBELSUS® (formulación R1): estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona y salcaprozato de sodio
- RYBELSUS® (formulación R2): salcaprozato de sodio y estearato de magnesio

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: 12/2024

Fabricado por Novo Nordisk A/S. DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca RYBELSUS® es una marca comercial registrada de Novo Nordisk A/S. Información sobre la PATENTE: http://www.novonordisk-us.com/products/ product-patents.html

Para obtener más información, visite www.RYBELSUS.com o llame al 1-833-457-7455

© 2024 Novo Nordisk US24RYB01033 diciembre de 2024

