

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	SEMAGLUTIDA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección SC
<b>Fortaleza:</b>	1,34 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 pluma jeringa precargada con cartucho de vidrio incoloro con 3 mL y 4 agujas desechables.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	GEROPHARM S.L., San Petersburgo, Federación de Rusia.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	1- GEROPHARM S.L., Obolensk, Federación de Rusia. Construcción No. 5. Formulación, envase primario y secundario. 2- GEROPHARM S.L., Obolensk, Federación de Rusia, Edificio 1. Construcción No. 5. Envase secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-25-039 A10
<b>Fecha de Inscripción:</b>	7 de noviembre de 2025
<b>Composición:</b>	Cada mL contiene:  Semaglutida 1,34 mg Propilenglicol 14,0 mg Agua para inyección
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Semaglutida está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio:  
En monoterapia, cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones;  
Añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.  
Para consultar los resultados de los estudios clínicos con respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico y los episodios cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Semaglutida no es un sustituto de la insulina.

Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulinodependientes que tuvieron una interrupción rápida o redujeron la dosis de insulina cuando se inició el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1 (ver Sección Posología)

No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica de clase IV (según la clasificación NYHA) y por lo tanto, el uso de semaglutida no se recomienda en estos pacientes.

**Efectos gastrointestinales**

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe tener en consideración al tratar a pacientes con la función renal alterada, puesto que las náuseas, los vómitos y la diarrea pueden causar deshidratación que podría producir a su vez un deterioro de la función renal (ver Sección Reacciones Adversas).

**Pancreatitis aguda**

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida. No se debe reanudar el tratamiento con semaglutida si se confirma pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

**Hipoglucemias**

Los pacientes tratados con semaglutida en combinación con una sulfonilurea o insulina podrían presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemias reduciendo la dosis de sulfonilurea o de insulina al inicio del tratamiento con semaglutida (ver Sección Reacciones Adversas).

**Retinopatía diabética**

En el caso de los pacientes con retinopatía diabética tratados con insulina y semaglutida, se ha observado un riesgo mayor de desarrollar complicaciones de la retinopatía diabética (ver Sección Reacciones Adversas). Se debe extremar la precaución al usar semaglutida en pacientes con retinopatía diabética en tratamiento con insulina. Es preciso monitorizar estrechamente a estos pacientes, así como tratarlos según las directrices clínicas correspondientes. La mejora rápida del control glucémico se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, pero no se pueden excluir otros mecanismos.

**Contenido de sodio**

La dosis del medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), por lo tanto, puede considerarse "exento de sodio".

**Trazabilidad**

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de serie del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

**Efectos indeseables:**

**Resumen del perfil de seguridad**

En 8 estudios clínicos de fase 3a, se expusieron 4792 pacientes a semaglutida. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, como náuseas (muy frecuentes), diarrea (muy frecuente) y vómitos (frecuentes). En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

**Tabla de reacciones adversas**

En Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas identificadas en todos los estudios de

fase 3 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describen más detalladamente en Sección Farmacodinamia). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el conjunto de estudios de fase 3a, con excepción del ensayo de resultados cardiovasculares (ver el texto a continuación de la tabla para obtener información adicional).

A continuación, se indican las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ); muy raras ( $< 1/10\,000$ ) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1. Reacciones adversas identificadas en los estudios de fase 3 a largo plazo, incluido el ensayo de resultados cardiovasculares**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia desconocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad <sup>c</sup>	Reacción anafiláctica	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipoglucemia <sup>a</sup> cuando se utiliza con insulina o sulfonilurea	Hipoglucemia <sup>a</sup> cuando se utiliza con otros hipoglucemiantes orales (HO) Apetito disminuido			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Mareo	Disgeusia		
<b>Trastornos oculares</b>		Complicaciones de la retinopatía diabética <sup>b</sup>			
<b>Trastornos cardíacos</b>			Aumento de la frecuencia cardiaca		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Pancreatitis aguda		

		Erupts Flatulencia			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Colelitiasis			
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					Angioedema <sup>d</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección</b>		Fatiga	Reacciones en el lugar de inyección		
<b>Datos instrumentales y de laboratorio</b>		Aumento de concentración de lipasa Aumento de concentración de amilasa Peso disminuido			

a) La hipoglucemia se define como grave (precisa la ayuda de otra persona) o sintomática en combinación con un nivel de glucosa en sangre <3.1 mmol/L

b) Las complicaciones de la retinopatía diabética incluyen: necesidad de fotocoagulación retiniana, tratamiento con agentes intravítreos, hemorragia del vítreo y ceguera relacionada con la diabetes (poco frecuentes). Frecuencia basada en el ensayo de resultados cardiovasculares.

c) Término agrupado que abarca también reacciones adversas relacionados con la hipersensibilidad tales como erupción y urticaria.

d) De fuentes posteriores a la comercialización.

#### Ensayo de seguridad y resultados cardiovasculares a 2 años

En la población con alto riesgo cardiovascular, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en los otros ensayos de fase 3a (descrito en Sección Farmacodinamia).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Hipoglucemia

No se observaron episodios de hipoglucemia grave cuando semaglutida se usó en monoterapia. La hipoglucemia grave se observó principalmente cuando semaglutida se usó con una sulfonilurea (1.2 % de los sujetos, 0.03 episodios/paciente-año) o insulina (1.5 % de los sujetos, 0.02 episodios/paciente-año). Se observaron pocos episodios (0.1 % de los sujetos, 0.001 episodios/paciente-año) al administrar semaglutida en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales distintos de las sulfonilureas.

En el ensayo SUSTAIN 9, cuando semaglutida 1 mg se añadió a un inhibidor de SGLT2 se produjeron hipoglucemias de acuerdo a la clasificación de ADA en el 11.3 % (0.3 episodios/paciente-año) de pacientes comparado con el 2.0 % (0.04 episodios/paciente-año) en pacientes tratados con placebo. Se notificaron hipoglucemias graves en el 0.7 % (0.01 episodios/paciente-año) y el 0 % de pacientes, respectivamente.

#### Reacciones adversas gastrointestinales

En los pacientes tratados con 0.5 mg y 1 mg de semaglutida, se produjeron náuseas en un 17.0 % y en un 19.9 %, respectivamente, diarrea en un 12.2 % y en un 13.3 % y vómitos en un 6.4 % y en un 8.4 %. La mayoría de los episodios fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los episodios causaron la interrupción del tratamiento en un

3.9 % y un 5 % de los pacientes. Los episodios se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Los pacientes con un peso corporal bajo pueden experimentar más acontecimientos adversos gastrointestinales al ser tratados con semaglutida.

En el ensayo SUSTAIN 9, en uso concomitante con un inhibidor del SGLT2, se produjeron estreñimiento y reflujo gastroesofágico en el 6.7 % y 4 %, respectivamente, de pacientes tratados con semaglutida 1 mg comparado con los pacientes tratados con placebo que no tuvieron episodios. La prevalencia de estos episodios no se redujo en el tiempo.

#### Pancreatitis aguda

La frecuencia de pancreatitis aguda confirmada en los estudios clínicos de fase 3a fue 0.3 % para semaglutida y 0.2 % para el comparador, respectivamente. En el ensayo de resultados cardiovasculares de 2 años la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada fue 0.5 % para semaglutida y 0.6 % para placebo (ver Sección Advertencias y Precauciones).

#### Complicaciones de la retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años de duración participaron 3297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración, alto riesgo cardiovascular y nivel de glucosa en sangre no controlado adecuadamente. En este ensayo, las complicaciones evaluadas de la retinopatía diabética ocurrieron en más pacientes tratados con semaglutida (3.0 %) que en los que recibieron placebo (1.8 %). Esto se observó en pacientes tratados con insulina, que tenían antecedentes de retinopatía diabética. La diferencia de tratamiento apareció de manera temprana y persistió a lo largo del ensayo. La evaluación sistemática de la complicación de la retinopatía diabética solo se realizó en el ensayo de resultados cardiovasculares. En estudios clínicos de hasta 1 año de duración en los que participaron 4807 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se notificaron acontecimientos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares en pacientes tratados con semaglutida (1.7 %) y con los productos comparadores (2.0 %).

#### Interrupción prematura a causa de un acontecimiento adverso

La incidencia de interrupción del tratamiento a causa de acontecimientos adversos fue del 6.1 % y del 8.7 % entre los pacientes tratados con 0.5 mg y 1 mg de semaglutida, respectivamente, frente al 1.5 % con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes que causaron la interrupción del tratamiento fueron gastrointestinales.

#### Reacciones en el lugar de inyección

Se han notificado reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, erupción o eritema en el área de inyección) en el 0.6 % y el 0.5 % de los pacientes tratados con 0.5 mg y 1 mg de semaglutida, respectivamente. Estas reacciones, por lo general, han sido leves.

#### Inmunogenicidad

De acuerdo a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos tras el tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con un resultado positivo en el análisis de anticuerpos antisemaglutida en cualquier punto temporal posterior al inicio del ensayo fue baja (1–2 %) y, al final del ensayo, ningún paciente presentó anticuerpos neutralizantes antisemaglutida ni anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante de GLP-1 endógeno.

#### Aumento de la frecuencia cardiaca

Un aumento de la frecuencia cardiaca se observa con los agonistas del receptor de GLP-1. En los ensayos de fase 3a se observaron, en los pacientes tratados con semaglutida, aumentos de 1 a 6 latidos por minuto de media, partiendo de frecuencias basales de 72 a 76 lpm. En los estudios a largo plazo en pacientes con alto riesgo cardiovascular, el 16 % de los pacientes tratados con semaglutida tuvieron un aumento en la frecuencia cardiaca

de más de 10 lpm comparado con el 11 % de los pacientes tratados con placebo, tras dos años de tratamiento.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después del registro del medicamento para garantizar una supervisión continuada de la relación "beneficio-riesgo" del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas del medicamento.

#### Posología y modo de administración:

La dosis inicial es 0.25 mg de semaglutida una vez a la semana. Después de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez a la semana. Transcurridas al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez a la semana, esta se puede incrementar a 1 mg una vez a la semana para mejorar aún más el control glucémico.

Semaglutida 0.25 mg no es una dosis de mantenimiento.

No se recomiendan dosis semanales superiores a 1 mg.

Si Semaglutida se añade a un tratamiento existente con metformina y/o una tiazolidinediona o a un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), las dosis de metformina y/o tiazolidinediona o inhibidor SGLT2 empleadas en ese momento se pueden mantener sin cambios.

Si Semaglutida se añade a un tratamiento existente con sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver Secciones Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

No es necesario llevar a cabo un autocontrol de la glucosa en sangre con el fin de ajustar la dosis de Semaglutida. El autocontrol de la glucosa en sangre es necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se comienza el tratamiento con Semaglutida y se reduce la dosis de insulina. Se recomienda reducir la dosis de insulina de forma gradual.

#### Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, esta se debe administrar tan pronto como sea posible y dentro de los 5 días posteriores a la dosis olvidada. En caso de que hayan transcurrido más de 5 días, se debe saltar la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar de forma habitual en el día programado. En cada caso, los pacientes pueden reanudar su posología habitual una vez a la semana.

#### Grupos especiales de pacientes

##### Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes  $\geq 75$  años es limitada (ver Sección Farmacocinética).

##### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada.

No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal (ver Sección Farmacocinética).

##### Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada. Se debe extremar la precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida (ver Sección Farmacocinética).

##### Niños

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de semaglutida en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### **Forma de administración**

Semaglutida se debe administrar una vez a la semana a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Semaglutida se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. El lugar de inyección se puede cambiar sin necesidad de ajustar la dosis. Semaglutida no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

El día de administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de al menos 3 días (>72 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración, se debe continuar con la administración de una vez a la semana.

Para más información sobre la administración, ver Sección 6.6

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico y puede afectar a la tasa de absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Semaglutida se debe utilizar con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos orales que requieren una absorción gastrointestinal rápida.

##### **Paracetamol**

Semaglutida retrasa la velocidad de vaciamiento gástrico tal como determinó la farmacocinética de paracetamol durante una prueba de comida estándar. El AUC<sub>0-60 min</sub> y la C<sub>max</sub> de paracetamol se redujeron en un 27 % y un 23 %, respectivamente tras el uso concomitante de 1 mg de semaglutida. La exposición total de paracetamol (AUC<sub>0-5 h</sub>) no se vio afectada. No es necesario un ajuste de dosis de paracetamol cuando se administra con semaglutida.

##### **Anticonceptivos orales**

Semaglutida no disminuye el efecto de los anticonceptivos orales, ya que semaglutida no modificó de una forma clínicamente significativa la exposición general de etinilestradiol ni de levonorgestrel tras la administración conjunta de un medicamento anticonceptivo oral combinado (0.03 mg de etinilestradiol/0.15 mg de levonorgestrel) y semaglutida. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20 % en la exposición de levonorgestrel en concentración de equilibrio. La C<sub>max</sub> no se vio afectada por ninguno de los compuestos.

##### **Atorvastatina**

Semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras la administración de una dosis única de atorvastatina (40 mg). La C<sub>max</sub> de atorvastatina se redujo en un 38 %. Se concluyó que esta reducción no era clínicamente significativa.

##### **Digoxina**

Semaglutida no modificó la exposición general ni la C<sub>max</sub> de digoxina tras la administración de una dosis única de digoxina (0.5 mg).

##### **Metformina**

Semaglutida no modificó la exposición general ni la C<sub>max</sub> de metformina tras la administración de 500 mg de metformina dos veces al día durante 3.5 días.

##### **Warfarina**

Semaglutida no modificó la exposición general ni la C<sub>max</sub> de R- y S-warfarina tras la administración de una dosis única de warfarina (25 mg), asimismo, el efecto farmacodinámico de warfarina, determinado por el índice internacional normalizado (INR), no se vió afectado de una forma clínicamente significativa. No obstante, al inicio del tratamiento con semaglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un control frecuente del INR.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

##### **Mujeres en edad fértil**

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento con semaglutida.

#### **Embarazo**

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Sección Preclínica y Seguridad) Los datos relativos al uso de semaglutida en mujeres embarazadas son limitados. Por tanto, no se debe utilizar semaglutida durante el embarazo. Se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida en caso de que una paciente desee quedarse embarazada o si se produce un embarazo. Debido a la larga semivida de eliminación de semaglutida, el tratamiento se debe interrumpir al menos 2 meses antes de un embarazo planeado (ver Sección Farmacocinética).

#### **Lactancia**

En ratas lactantes, semaglutida se excretó en la leche materna. Debido a que no es posible excluir el riesgo en niños lactantes, semaglutida no se debe utilizar durante la lactancia.

#### **Fertilidad**

Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en los seres humanos. En el caso de las ratas, semaglutida no afectó a la fertilidad de los machos. En ratas hembra, se observó un aumento de la duración del ciclo estral y una ligera disminución del número de ovulaciones en dosis asociadas con pérdida de peso corporal materno (ver Sección 5.3).

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La influencia de semaglutida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se utilice en combinación con una sulfonilurea o una insulina, se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas (ver Sección Interacciones).

#### **Sobredosis:**

En los estudios clínicos se han notificado casos de sobredosis de hasta 4 mg en una dosis única y hasta 4 mg en una semana. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue náuseas. Todos los pacientes se recuperaron sin complicaciones.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de semaglutida. En caso de sobredosis, se debe iniciar una terapia sintomática, en función de los síntomas y signos clínicos del paciente. Puede ser necesario un periodo prolongado de observación y tratamiento de estos síntomas, teniendo en cuenta la larga semivida de semaglutida de aproximadamente 1 semana (ver Sección Farmacocinética).

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A10BJ06

Grupo farmacoterapéutico: A: Tracto alimentario y metabolismo, A10: Drogas usadas en Diabetes, A10B: Drogas hipoglucemiantes excl..Insulinas, A10BJ: Análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).

#### **Mecanismo de acción**

Semaglutida es un análogo de GLP-1 con un 94 % de homología de secuencia con GLP-1 humano. Semaglutida actúa como un agonista del receptor de GLP-1 que se une de forma selectiva al receptor de GLP-1 (el objetivo de GLP-1 nativo) y lo activa.

GLP-1 es una hormona fisiológica que desempeña diversas funciones en la regulación de la glucosa y del apetito, así como en el sistema cardiovascular. Los efectos sobre la concentración de glucosa y el apetito están mediados específicamente por los receptores de GLP-1 presentes en el páncreas y el cerebro.

Semaglutida reduce la glucosa en sangre de un modo dependiente de la glucosa, mediante la estimulación de la secreción de insulina y la disminución de la secreción de glucagón cuando la glucosa en sangre es elevada. El mecanismo de disminución de la glucosa en sangre también implica un ligero retraso en el vaciamiento gástrico en la fase posprandial temprana. Durante la hipoglucemia, semaglutida disminuye la secreción de insulina y no

afecta a la secreción de glucagón.

Semaglutida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal mediante la reducción de la ingesta calórica, incluso una reducción general del apetito. Además, semaglutida reduce la preferencia por alimentos ricos en grasas.

Los receptores de GLP-1 también se expresan en el corazón, el sistema vascular, el sistema inmunitario y los riñones. En los estudios clínicos realizados, semaglutida ejerció un efecto beneficioso en la concentración de los lípidos plasmáticos, disminuyó la presión arterial sistólica y redujo la inflamación. En los ensayos realizados en animales, semaglutida atenuó el desarrollo de ateroesclerosis mediante la prevención de la progresión de la placa aórtica y la reducción de la inflamación en la placa.

#### Efectos farmacodinámicos

Todas las evaluaciones farmacodinámicas se realizaron transcurridas 12 semanas de tratamiento (incluido el escalado de la dosis) en estado estacionario con 1 mg de semaglutida una vez a la semana.

#### Glucosa en ayunas y posprandial

Semaglutida reduce las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandial. En pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con semaglutida 1 mg logró reducciones de la glucosa en términos de cambio absoluto con respecto al valor inicial (mmol/L) y de reducción relativa, en comparación con el placebo (%) para la glucosa en ayunas (1.6 mmol/L; reducción del 22 %), glucosa posprandial a las 2 horas (4.1 mmol/L; reducción del 37 %), concentración media de glucosa a las 24 horas (1.7 mmol/L; reducción del 22 %) y fluctuación de la glucosa posprandial durante 3 comidas (0.6–1.1 mmol/L). Semaglutida redujo la glucosa en ayunas después de la administración de la primera dosis.

#### Función de las células beta y secreción de insulina

Semaglutida mejora la función de las células beta. En comparación con placebo, semaglutida mejoró la respuesta a la insulina durante la primera y la segunda fase con un aumento que triplicó y duplicó ésta, respectivamente, y aumentó la capacidad secretora máxima de las células beta en pacientes con diabetes tipo 2. Además, el tratamiento con semaglutida aumentó las concentraciones de insulina en ayunas en comparación con placebo.

#### Secrección de glucagón

Semaglutida disminuye las concentraciones de glucagón en ayunas y posprandial. En pacientes con diabetes tipo 2, en comparación con placebo, semaglutida logró las siguientes reducciones relativas de glucagón: glucagón en ayunas (8–21 %), respuesta de glucagón posprandial (14–15 %) y concentración media de glucagón a las 24 horas (12 %).

#### Secrección de glucagón e insulina dependiente de la glucosa

Semaglutida disminuyó las concentraciones elevadas de glucosa en sangre mediante la estimulación de la secreción de insulina y la disminución de la secreción de glucagón de un modo dependiente de la glucosa. Con semaglutida, la tasa de secreción de insulina en pacientes con diabetes tipo 2 fue comparable a la de los sujetos sanos.

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

#### Vaciamiento gástrico

Semaglutida causó un ligero retraso del vaciamiento gástrico en la fase posprandial temprana, reduciendo así la velocidad a la que la glucosa aparece en la circulación después de las comidas.

#### Apetito, ingesta calórica y elecciones alimentarias

En comparación con placebo, semaglutida redujo la ingesta calórica de 3 comidas consecutivas (*a voluntad*) en un 18–35 %. Esto se vio favorecido por una supresión del apetito inducida por semaglutida en estado de ayunas, así como en el posprandial, un mejor control de la ingesta, menor deseo de ciertos tipos de alimentos y una preferencia relativamente menor por alimentos ricos en grasas.

#### Lípidos en ayunas y posprandiales

En comparación con placebo, semaglutida redujo las concentraciones de triglicéridos y

colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en ayunas en un 12 % y un 21 %, respectivamente. Los triglicéridos y colesterol VLDL posprandiales en respuesta a una comida rica en grasas se redujeron en más de 40 %.

#### Electrofisiología cardíaca (QTc)

El efecto de semaglutida en la repolarización cardiaca se evaluó en un ensayo de monitorización del intervalo QTc. Semaglutida no prolongó los intervalos QTc en niveles de dosis supraterapéuticos (hasta 1.5 mg en estado estacionario).

#### Eficacia clínica y seguridad

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

La eficacia y la seguridad de semaglutida 0.5 mg y 1 mg de una vez a la semana se evaluaron en seis estudios clínicos aleatorizados y controlados de fase 3a, en los que participaron 7215 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (4107 tratados con semaglutida). En cinco de estos ensayos (SUSTAIN 1–5), el objetivo principal fue la evaluación de la eficacia del control glucémico mientras que en el ensayo restante (SUSTAIN 6), el objetivo principal fue el resultado cardiovascular.

Además, se ha llevado a cabo un estudio clínico de fase 3b (SUSTAIN 7), que incluyó a 1201 pacientes, para comparar la eficacia y seguridad de semaglutida 0.5 mg y 1 mg una vez a la semana frente a dulaglutida 0.75 mg y 1.5 mg una vez a la semana, respectivamente. Se realizó un estudio clínico de fase 3b (SUSTAIN 9), para investigar la eficacia y seguridad de semaglutida, como combinación a un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

El tratamiento con semaglutida demostró reducciones continuadas, estadísticamente superiores y clínicamente significativas en la hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> y en el peso corporal durante un periodo de hasta 2 años, en comparación con placebo y el tratamiento de control activo (sitagliptina, insulina glargin, exenatida de liberación prolongada y dulaglutida).

La eficacia de semaglutida no se vio afectada por la edad, sexo, raza, etnia, índice de peso corporal (IPC) y peso corporal (kg) al inicio del ensayo, duración de la diabetes ni el nivel de la alteración de la función renal.

Se facilita a continuación información detallada.

#### SUSTAIN 1. Monoterapia

En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 30 semanas de duración, se aleatorizaron 388 pacientes inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio para recibir 0.5 mg de semaglutida o 1 mg de semaglutida una vez a la semana o placebo.

**Tabla 2. SUSTAIN 1: resultados en la semana 30**

	<b>Semaglutida 0.5 mg</b>	<b>Semaglutida 1 mg</b>	<b>Placebo</b>
Todos los pacientes en el ensayo que tomaron al menos una dosis del medicamento (N)	128	130	129
<b>Hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor de referencia (media)	8.1	8.1	8.0
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	−1.5	−1.6	0
Diferencia respecto al placebo [IC 95 %]	−1.4 [−1.7; −1.1] <sup>a</sup>	−1.5 [−1.8; −1.2] <sup>a</sup>	—
<b>Pacientes (%) que lograron una concentración de hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %</b>	74	72	25
<b>GPA (mmol/L)</b>			
Valor de referencia (media)	9.7	9.9	9.7

Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-2.5	-2.3	-0.6
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Valor de referencia (media)	89.8	96.9	89.1
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-3.7	-4.5	-1.0
Diferencia respecto al placebo [IC 95 %]	-2.7 [-3.9; -1.6] <sup>a</sup>	-3.6 [-4.7; -2.4] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup> p<0.0001 (bilateral) para la superioridad

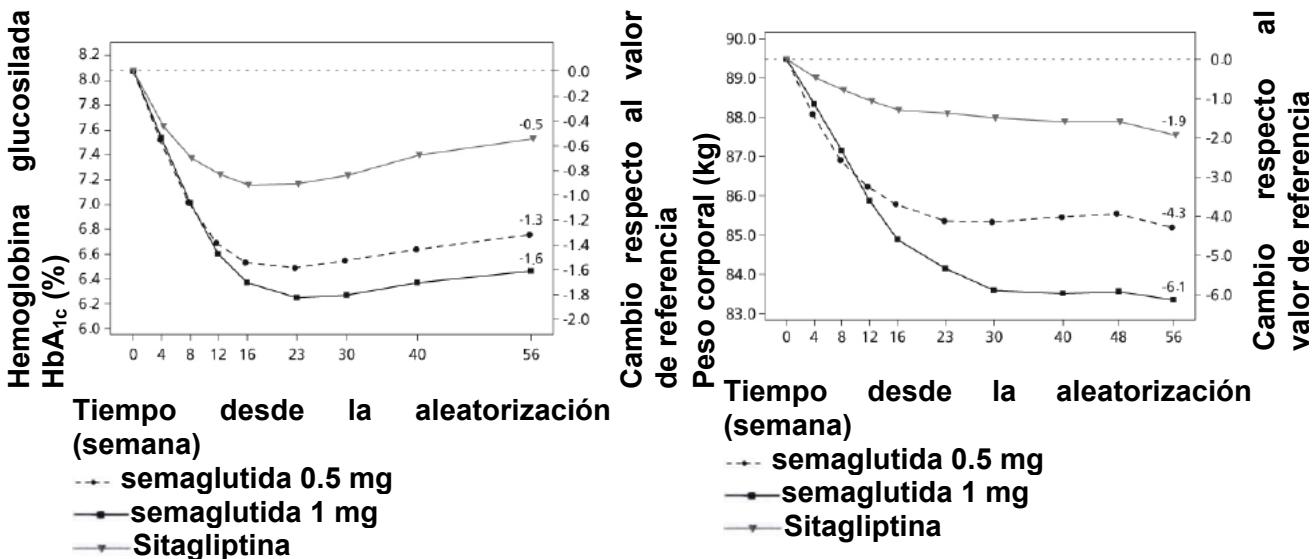
SUSTAIN 2: Semaglutida frente a sitagliptina, en combinación con 1–2 hipoglucemiantes orales: metformina y/o tiazolidinedionas

En un ensayo con control activo doble ciego de 56 semanas de duración, se aleatorizaron 1231 pacientes para recibir 0.5 mg de semaglutida una vez a la semana o 1 mg de semaglutida una vez a la semana o sitagliptina 100 mg una vez al día, todos ellos en combinación con metformina (94 %) y/o tiazolidinedionas (6 %).

**Tabla 3. SUSTAIN 2: resultados en la semana 56**

	Semaglutida 0.5 mg	Semaglutida 1 mg	Sitagliptina 100 mg
Todos los pacientes en el ensayo que tomaron al menos una dosis del medicamento (N)	409	409	407
<b>Hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor de referencia (media)	8.0	8.0	8.2
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 56	-1.3	-1.6	-0.5
Diferencia respecto a sitagliptina [IC 95 %]	-0.8 [-0.9; -0.6] <sup>a</sup>	-1.1 [-1.2; -0.9] <sup>a</sup>	-
<b>Pacientes (%) que lograron una concentración de hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %</b>	69	78	36
<b>GPA (mmol/L)</b>			
Valor de referencia (media)	9.3	9.3	9.6
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 56	-2.1	-2.6	-1.1
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Valor de referencia (media)	89.9	89.2	89.3
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 56	-4.3	-6.1	-1.9
Diferencia respecto a sitagliptina [IC 95 %]	-2.3 [-3.1; -1.6] <sup>a</sup>	-4.2 [-4.9; -3.5] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup> p<0.0001 (bilateral) para la superioridad



**Figura 1. Cambio medio en la hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> (%) y el peso corporal (kg) desde el inicio del estudio hasta la semana 56**

SUSTAIN 7: Semaglutida frente a dulaglutida, ambos en combinación con metformina  
En un ensayo abierto de 40 semanas, 1201 pacientes con metformina fueron aleatorizados 1:1:1:1 a semaglutida 0.5 mg, dulaglutida 0.75 mg, semaglutida 1 mg o dulaglutida 1.5 mg una vez a la semana, respectivamente. El ensayo comparó 0.5 mg de semaglutida con 0.75 mg de dulaglutida y 1 mg de semaglutida con 1.5 mg de dulaglutida.  
Los trastornos gastrointestinales fueron los efectos adversos más frecuentes y ocurrieron en una proporción similar en los pacientes que recibieron semaglutida 0.5 mg (129 pacientes [43 %]), semaglutida 1 mg (133 [44 %]) y dulaglutida 1.5 mg (143 [48 %]); un menor número de pacientes tuvo trastornos gastrointestinales con dulaglutida 0.75 mg (100 [33 %]).  
En la semana 40, el aumento de la frecuencia cardíaca para semaglutida (0.5 mg y 1 mg) y dulaglutida (0.75 mg y 1.5 mg) fue de 2.4; 4.0 y 1.6; 2.1 latidos/min, respectivamente.

**Tabla 4. SUSTAIN 7: Resultados en la semana 40**

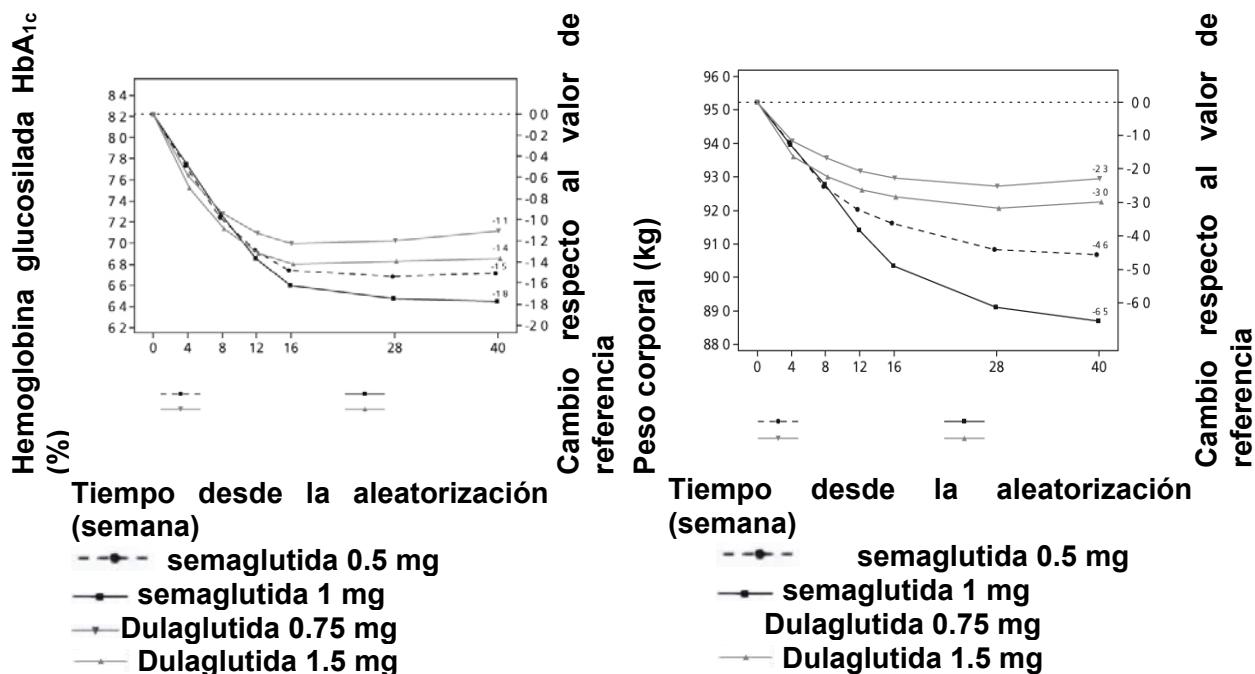
	Semaglutida 0.5 mg	Semaglutida 1 mg	Dulaglutida 0.75 mg	Dulaglutida 1.5 mg
Todos los pacientes en el ensayo que tomaron al menos una dosis del medicamento (N)	301	300	299	299
<b>Hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Valor de referencia (media)	8.3	8.2	8.2	8.2
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 40	-1.5	-1.8	-1.1	-1.4
Diferencia respecto a dulaglutida [IC 95 %]	-0.4 <sup>b</sup> [-0.6; -0.2] <sup>a</sup>	-0.4 <sup>c</sup> [-0.6; -0.3] <sup>a</sup>	-	-
<b>Pacientes (%) que lograron una concentración de hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %</b>	68	79	52	67
<b>GPA (mmol/L)</b>				
Valor de referencia (media)	9.8	9.8	9.7	9.6
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-2.2	-2.8	-1.9	-2.2

Peso corporal (kg)				
Valor de referencia (media)	96.4	95.5	95.6	93.4
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-4.6	-6.5	-2.3	-3.0
Diferencia respecto a insulina glargina [IC 95 %]	-2.3 <sup>b</sup> [-3.0; -1.5] <sup>a</sup>	-3.6 <sup>c</sup> [-4.3; -2.8] <sup>a</sup>	-	-

<sup>a</sup> p<0.0001 (bilateral) para la superioridad

<sup>b</sup> semaglutida 0.5 mg frente dulaglutida 0.75 mg

<sup>c</sup> semaglutida 1 mg frente a dulaglutida 1.5 mg



**Figura 2. Cambio medio en la hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> (%) y el peso corporal (kg) desde el inicio del estudio hasta la semana 40**

SUSTAIN 3: Semaglutida frente a exenatida, ambos en combinación con metformina o metformina con sulfonilurea

En un ensayo abierto de 56 semanas de duración, se aleatorizaron 813 pacientes en tratamiento solo con metformina (49 %), metformina con sulfonilurea (45 %) u otro (6 %) para recibir 1 mg de semaglutida o exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana.

**Tabla 5. SUSTAIN 3: resultados en la semana 56**

	Semaglutida 1 mg	Exenatida de liberación prolongada 2 mg
Todos los pacientes en el ensayo que tomaron al menos una dosis del medicamento (N)	404	405
<b>Hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valor de referencia (media)	8.4	8.3
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 56	-1.5	-0.9
Diferencia respecto a exenatida [IC 95 %]	-0.6 [-0.8; -0.4] <sup>a</sup>	-
<b>Pacientes (%) que lograron una</b>	67	40

<b>concentración de hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %</b>		
<b>GPA (mmol/L)</b>		
Valor de referencia (media)	10.6	10.4
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 56	-2.8	-2.0
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor de referencia (media)	96.2	95.4
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 56	-5.6	-1.9
Diferencia respecto a exenatida [IC 95 %]	-3.8 [-4.6; -3.0] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup> p<0.0001 (bilateral) para la superioridad

SUSTAIN 4: Semaglutida frente a insulina glargina, ambos en combinación con 1–2 hipoglucemiantes orales: metformina o metformina y sulfonilurea

En un ensayo abierto con comparador de 30 semanas de duración, se aleatorizaron 1089 pacientes para recibir 0.5 mg de semaglutida una vez a la semana, 1 mg de semaglutida una vez a la semana o insulina glargina una vez al día, además del tratamiento existente con metformina (48 %) o metformina y sulfonilurea (51 %).

**Tabla 6. SUSTAIN 4: resultados en la semana 30**

	<b>Semaglutida 0.5 mg</b>	<b>Semaglutida 1 mg</b>	<b>Insulina glargina</b>
Todos los pacientes en el ensayo que tomaron al menos una dosis del medicamento (N)	362	360	360
<b>Hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor de referencia (media)	8.1	8.2	8.1
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-1.2	-1.6	-0.8
Diferencia respecto a insulina glargina [IC 95 %]	-0.4 [-0.5; -0.2] <sup>a</sup>	-0.8 [-1.0; -0.7] <sup>a</sup>	-
<b>Pacientes (%) que lograron una concentración de hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %</b>	57	73	38
<b>GPA (mmol/L)</b>			
Valor de referencia (media)	9.6	9.9	9.7
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-2.0	-2.7	-2.1
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Valor de referencia (media)	93.7	94.0	92.6
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-3.5	-5.2	+ 1.2
Diferencia respecto a insulina glargina [IC 95 %]	-4.6 [-5.3; -4.0] <sup>a</sup>	-6.34 [-7.0; -5.7] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup> p<0.0001 (bilateral) para la superioridad

SUSTAIN 5: Semaglutida frente a placebo, ambos en combinación con insulina basal

En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 30 semanas de duración, se aleatorizaron 397 pacientes inadecuadamente controlados con insulina basal con o sin metformina para recibir 0.5 mg de semaglutida una vez a la semana, 1 mg de semaglutida una vez a la semana o placebo.

**Tabla 7. SUSTAIN 5: resultados en la semana 30**

	Semaglutida 0.5 mg	Semaglutida 1 mg	Placebo
Todos los pacientes en el ensayo que tomaron al menos una dosis del medicamento (N)	132	131	133
<b>Hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor de referencia (media)	8.4	8.3	8.4
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-1.4	-1.8	-0.1
Diferencia respecto al placebo [IC 95 %]	-1.4 [-1.6; -1.1] <sup>a</sup>	-1.8 [-2.0; -1.5] <sup>a</sup>	-
<b>Pacientes (%) que lograron una concentración de hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %</b>	61	79	11
<b>GPA (mmol/L)</b>			
Valor de referencia (media)	8.9	8.5	8.6
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-1.6	-2.4	-0.5
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Valor de referencia (media)	92.7	92.5	89.9
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-3.7	-6.4	-1.4
Diferencia respecto al placebo [IC 95 %]	-2.3 [-3.3; -1.3] <sup>a</sup>	-5.1 [-6.1; -4.0] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup> p<0.0001 (bilateral) para la superioridad

SUSTAIN 9: Semaglutida frente a placebo, como combinación a un inhibidor de SGLT2 ± metformina o sulfonilurea.

En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 30 semanas de duración, se aleatorizaron 302 pacientes inadecuadamente controlados con un inhibidor de SGLT2 con o sin metformina o sulfonilurea para recibir 1 mg de semaglutida una vez a la semana o placebo.

**Tabla 8. SUSTAIN 9: Resultados en la semana 30**

	Semaglutida 1 mg	Placebo
Todos los pacientes en el ensayo que tomaron al menos una dosis del medicamento (N)	151	151
<b>Hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valor de referencia (media)	8.0	8.1
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-1.5	-0.1
Diferencia respecto al placebo [IC 95 %]	-1.4 [-1.6; -1.2] <sup>a</sup>	-
<b>Pacientes (%) que lograron una concentración de hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %</b>	78.7	18.7
<b>GPA (mmol/L)</b>		
Valor de referencia (media)	9.1	8.9
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-2.2	0.0

Peso corporal (kg)		
Valor de referencia (media)	89.6	93.8
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-4.7	-0.9
Diferencia respecto al placebo [IC 95 %]	-3.8 [-4.7; -2.9] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0.0001 (bilateral) para la superioridad, ajustada de acuerdo con la multiplicidad basada en un muestreo jerárquico de valores de HbA<sub>1c</sub> y peso corporal

#### Combinación con sulfonilurea en monoterapia

En el ensayo SUSTAIN 6 (ver subsección sobre las enfermedades cardiovasculares), 123 pacientes recibieron sulfonilurea en monoterapia al inicio del ensayo. La HbA<sub>1c</sub> al inicio del ensayo era de 8.2 %, 8.4 % y 8.4 % para 0.5 mg de semaglutida, 1 mg de semaglutida y placebo, respectivamente. En la semana 30, el cambio en la HbA<sub>1c</sub> fue de -1.6 %, -1.5 % y 0.1 % para 0.5 mg de semaglutida, 1 mg de semaglutida y placebo, respectivamente.

#### Combinación con insulina bifásica ± 1–2 HOs

En el ensayo SUSTAIN 6 (ver subsección sobre las enfermedades cardiovasculares), 867 pacientes recibieron insulina bifásica (con o sin HO(s)) al inicio del ensayo. La HbA<sub>1c</sub> al inicio del ensayo era de 8.8 %, 8.9 % y 8.9 % para 0.5 mg de semaglutida, 1 mg de semaglutida y placebo, respectivamente. En la semana 30, el cambio respecto al valor inicial en la HbA<sub>1c</sub> fue de -1.3 %, -1.8 % y -0.4 % para 0.5 mg de semaglutida, 1 mg de semaglutida y placebo, respectivamente.

#### Enfermedades cardiovasculares

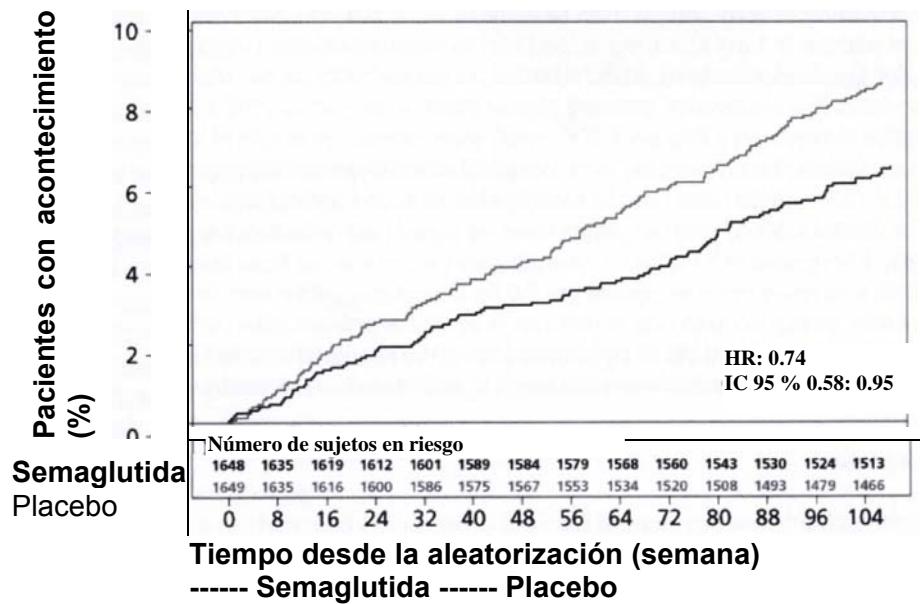
En un ensayo doble ciego de 104 semanas de duración (SUSTAIN 6), se aleatorizaron 3297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular para recibir 0.5 mg de semaglutida una vez a la semana, 1 mg de semaglutida una vez a la semana o el correspondiente placebo además del tratamiento estándar con un seguimiento de 2 años. En total, el 98 % de los pacientes completó el ensayo y, al final de éste, se conocía el estado vital del 99.6 % de los pacientes.

La población del ensayo se distribuyó por edad de este modo: 1598 pacientes (48.5 %) ≥65 años, 321 pacientes (9.7 %) ≥75 años y 20 pacientes (0.6 %) ≥85 años. Había 2358 pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve, 832 con insuficiencia renal moderada y 107 con insuficiencia renal grave o en etapa terminal. La proporción de hombres fue del 61 %, la edad media de 65 años y el IPC medio de 33 kg/m<sup>2</sup>. La duración media de la diabetes era de 13.9 años.

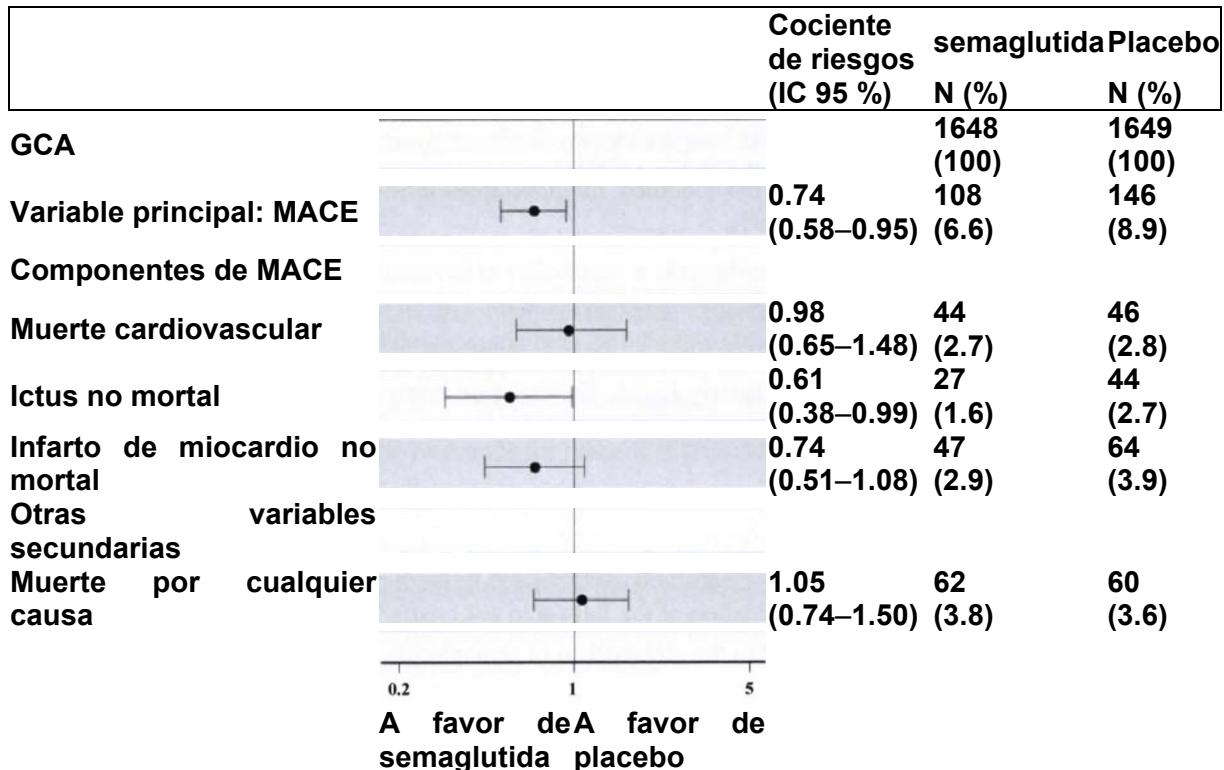
La variable principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier episodio adverso cardiovascular grave (MACE): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal.

El número total de episodios de los componentes de la variable principal MACE fue 254, de los que 108 (6.6 %) se produjeron con semaglutida y 146 (8.9 %) con placebo. En Figura 4 se representan los resultados cardiovasculares de las variables principales y secundarias. El tratamiento con semaglutida logró una reducción del riesgo del 26 % en la variable compuesta de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal. Las cifras totales de muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales e ictus no mortales fueron de 90, 111 y 71, respectivamente; de estos episodios, 44 (2.7 %), 47 (2.9 %) y 27 (1.6 %), respectivamente, correspondían a semaglutida (Figura 4). Esta reducción del riesgo en la variable compuesta principal se debió principalmente a reducciones de la tasa de ictus no mortal (39 %) e infarto de miocardio no mortal (26 %).

(Figura 3).



**Figura 3.** Gráfico de Kaplan-Meier de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de la variable compuesta: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal (SUSTAIN 6)



**Figura 4.** Diagrama de bosque: análisis del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de la variable compuesta, sus componentes y muerte por cualquier causa (SUSTAIN 6)

Se produjeron 158 episodios relacionados con el inicio o el empeoramiento de una nefropatía. El cociente de riesgos (HR) [IC 95 %] del tiempo hasta nefropatía (recidiva de macroalbuminuria persistente, duplicación persistente de creatinina en suero, necesidad de terapia de sustitución renal continua y muerte debida a enfermedad renal) fue 0.64 [0.46;

0.88], atribuible principalmente a la recidiva de macroalbuminuria persistente.

#### Peso corporal

Después de un año de tratamiento, se alcanzó una pérdida de peso  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  en más sujetos tratados con 0.5 mg de semaglutida (46 % y 13 %) y 1 mg de semaglutida (52–62 % y 21–24 %) que con los comparadores activos sitagliptina (18 % y 3 %) y exenatida LP (17 % y 4 %).

En el ensayo de 40 semanas frente a dulaglutida se alcanzó una pérdida de peso corporal de  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  en más sujetos con semaglutida 0.5 mg (44 % y 14 %) comparado con dulaglutida 0.75 mg (23 % y 3 %) y semaglutida 1 mg (más del 63 % y 27 %) comparado con dulaglutida 1.5 mg (30 % y 8 %).

En el ensayo SUSTAIN 6, se observó una reducción significativa y sostenida del peso corporal desde el inicio hasta la semana 104 con 0.5 mg y 1 mg de semaglutida frente a 0.5 mg y 1 mg de placebo, además del tratamiento estándar ( $-3.6\text{ kg}$  y  $-4.9\text{ kg}$  frente a  $-0.7\text{ kg}$  y  $-0.5\text{ kg}$ , respectivamente).

#### Presión arterial

Se observaron reducciones significativas de la presión arterial sistólica media cuando se utilizó semaglutida 0.5 mg (3.5–5.1 mmHg) y 1 mg (5.4–7.3 mmHg) en combinación con medicamentos antidiabéticos orales o insulina basal. En cuanto a la presión arterial diastólica, no se observaron diferencias significativas entre semaglutida y los comparadores.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con semaglutida en uno o más grupos de la población pediátrica en diabetes tipo 2 (ver Sección 4.2).

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

En comparación con GLP-1 nativo, semaglutida tiene una semivida prolongada de aproximadamente 1 semana, por lo que es idónea para la administración subcutánea una vez a la semana. El mecanismo principal de prolongación es la unión a albúmina, que propicia una disminución del aclaramiento renal y protege de la degradación metabólica. Asimismo, semaglutida es resistente frente a la degradación por la enzima dipeptidil peptidasa tipo IV (DPP-4).

#### Absorción

La concentración máxima se alcanzó entre 1 y 3 días después de la dosis. La exposición en estado estacionario se alcanzó después de 4–5 semanas de la administración una vez a la semana. En pacientes con diabetes tipo 2, las concentraciones medias en estado estacionario tras la administración subcutánea de 0.5 mg y 1 mg de semaglutida fueron de aproximadamente 16 nmol/L y 30 nmol/L, respectivamente. Para las dosis de 0.5 mg y 1 mg, la exposición a semaglutida aumentó de forma proporcional a la dosis. Asimismo, se logró una exposición similar con la administración de semaglutida subcutánea en el abdomen, el muslo y el brazo. La biodisponibilidad absoluta de semaglutida después de la administración subcutánea fue del 89 %.

#### Distribución

El volumen medio de distribución de semaglutida tras su administración subcutánea en pacientes con diabetes tipo 2 fue de aproximadamente 12.5 L. Semaglutida se encontraba ampliamente unida a albúmina en plasma (>99 %).

#### Biotransformación

Antes de su excreción, semaglutida se metaboliza en gran medida mediante proteólisis del esqueleto peptídico y beta-oxidación secuencial de la cadena lateral del ácido graso. Se cree que la enzima denominada endopeptidasa neutra interviene en el metabolismo de semaglutida.

#### Eliminación

En un ensayo que empleó una única dosis subcutánea de semaglutida radiomarcada, se determinó que las principales vías de excreción de los productos relacionados con

semaglutida eran la orina y las heces. Aproximadamente 2/3 de estos productos se excretaron en orina y aproximadamente 1/3 en heces. Alrededor del 3 % de la dosis de semaglutida se excretó en forma intacta en orina. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el aclaramiento de semaglutida fue de 0.05 L/h aproximadamente. Con una semivida de eliminación aproximada de 1 semana, semaglutida permanecerá en la circulación durante un tiempo aproximado de 5 semanas después de la última dosis.

#### Farmacocinética poblacional

##### Edad avanzada

La edad no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de semaglutida según los resultados de los ensayos de fase 3a realizados que incluyeron a pacientes de 20 a 86 años de edad.

##### Sexo, raza y etnia

El sexo, la raza (blanca, negra o afroamericana, asiática) y la etnia (hispana o latina, no hispana o latina) no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de semaglutida.

##### Peso corporal

El peso corporal tiene efecto en la exposición de semaglutida. Cuanto mayor es el peso corporal, menor es la exposición; una diferencia del 20 % en el peso corporal entre individuos se traducirá en una diferencia aproximada del 16 % en la exposición. Las dosis de 0.5 mg y 1 mg de semaglutida proporcionan una exposición sistémica adecuada en el rango de peso corporal de 40–198 kg.

##### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de semaglutida. Esto se constató comparando los efectos de una dosis única de 0.5 mg de semaglutida en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (leve, moderada, grave o pacientes en diálisis) con sujetos con función renal normal. Los datos de los estudios de fase 3a confirmaron esto mismo en sujetos con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal. Sin embargo, la experiencia en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal fue limitada.

##### Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo ningún efecto en la exposición de semaglutida. La farmacocinética de semaglutida se evaluó en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática (leve, moderada y grave) en comparación con sujetos con función hepática normal en un ensayo de dosis única de 0.5 mg de semaglutida.

##### Niños

Semaglutida no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

##### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.

Los tumores no letales de células C de tiroides observados en roedores son un efecto de clase de los agonistas del receptor de GLP-1. Según los ensayos de carcinogenicidad de 2 años realizados en ratas y ratones, semaglutida causó tumores de células C de tiroides a exposiciones clínicamente significativas. No se observó ningún otro tumor relacionado con el tratamiento. Los tumores de células C observados en roedores están provocados por un mecanismo específico, no genotóxico mediado por el receptor de GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos se considera baja, pero no se puede excluir completamente.

En estudios de fertilidad realizados en ratas, semaglutida no afectó a la conducta de apareamiento ni a la fertilidad de los machos. En las ratas hembra, se observó un aumento de la duración del ciclo estral y una ligera disminución de los *cuerpos lúteos* (ovulaciones) en dosis asociadas con pérdida de peso corporal materno.

En los ensayos de desarrollo embrionariofetal realizados en ratas, semaglutida causó embriotoxicidad por debajo de exposiciones clínicamente significativas. Semaglutida provocó disminuciones pronunciadas del peso corporal materno y reducciones en términos de supervivencia y crecimiento embrionarios. En los fetos, se observaron importantes malformaciones esqueléticas y viscerales, con afectación de huesos largos, costillas,

vértebras, cola, vasos sanguíneos y ventrículos cerebrales. Las evaluaciones mecanísticas realizadas indicaron que la embriotoxicidad estaba relacionada con una alteración del suministro de nutrientes al embrión a través del saco vitelino de la rata, mediada por el receptor de GLP-1. Debido a las diferencias entre especies en términos de anatomía y función del saco vitelino, y debido a la falta de expresión del receptor de GLP-1 en el saco vitelino de primates no humanos, se considera que es improbable que este mecanismo sea relevante en humanos. Sin embargo, no se puede excluir un efecto directo de semaglutida en el feto.

En los estudios de toxicidad para el desarrollo realizados en conejos y macacos cangrejeros, se observó un aumento del número de casos de muerte fetal durante el embarazo y un ligero aumento de la incidencia de anomalías fetales a exposiciones clínicamente significativas. Estos hallazgos coincidieron con una marcada pérdida de peso corporal materno de hasta el 16 %. Se desconoce si estos efectos están relacionados con la reducción de la ingesta alimentaria materna como efecto directo de GLP-1.

El crecimiento y el desarrollo posnatales se evaluaron en macacos cangrejeros. Las crías fueron ligeramente más pequeñas al nacer, pero se recuperaron durante el periodo de lactancia.

En ratas jóvenes, semaglutida causó un retraso de la madurez sexual tanto en machos como en hembras. Estos retrasos no afectaron a la fertilidad ni a la capacidad reproductora de ninguno de los dos sexos, ni a la capacidad de las hembras para mantener la gestación.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Se debe indicar al paciente que deseche la aguja después de cada inyección y que conserve la pluma sin la aguja puesta. De esta forma se puede evitar que las agujas se atasquen, la contaminación, las infecciones, la pérdida de solución y las dosificaciones inexactas. Las agujas y otros desechos deben eliminarse de acuerdo con las regulaciones locales.

La pluma jeringa está destinada para ser utilizada por una sola persona.

Semaglutida no se debe utilizar si no tiene un aspecto transparente e incoloro o casi incoloro.

Semaglutida no se debe utilizar si se ha congelado.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 11 de noviembre de 2025.