1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Wegovy® 0,25 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Wegovy® 0,5 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Wegovy® 1 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Wegovy® 1,7 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Wegovy® 2,4 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Semaglutida

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Wegovy® 0,25 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Cada pluma precargada contiene 1 mg de semaglutida* en 1,5 ml de solución. Un ml de solución contiene 0,68 mg de semaglutida*. Una pluma precargada contiene 4 dosis de 0,25 mg.

Wegovy® 0,5 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
1,5 ml: cada pluma precargada contiene 2 mg de semaglutida* en 1,5 ml de solución. Un ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida*. Una pluma precargada contiene 4 dosis de 0,5 mg.

3 ml: cada pluma precargada contiene 2 mg de semaglutida* en 3 ml de solución. Un ml de solución contiene 0,68 mg de semaglutida*. Una pluma precargada contiene 4 dosis de 0,5 mg.

Wegovy® 1 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Cada pluma precargada contiene 4 mg de semaglutida* en 3 ml de solución. Un ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida*. Una pluma precargada contiene 4 dosis de 1 mg.

Wegovy® 1,7 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Cada pluma precargada contiene 6,8 mg de semaglutida* en 3 ml de solución. Un ml de solución contiene 2,27 mg de semaglutida*. Una pluma precargada contiene 4 dosis de 1,7 mg.

Wegovy® 2,4 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Cada pluma precargada contiene 9,6 mg de semaglutida* en 3 ml de solución. Un ml de solución contiene 3,2 mg de semaglutida*. Una pluma precargada contiene 4 dosis de 2,4 mg.

*análogo humano del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) producido por tecnología de ADN recombinante en células de *Saccharomyces cerevisiae*.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)
Solución isotónica transparente e incolora; pH=7,4.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Wegovy® está indicado como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) de

- ≥30 kg/m^2 (obesidad), o
- ≥27 kg/m^2 a <30 kg/m^2 (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso, p. ej., alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes mellitus de tipo 2), hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular.

Para resultados de ensayos relacionados con la reducción del riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca relacionada con obesidad y las poblaciones estudiadas, ver sección 5.1.

Adolescentes (≥12 años)

Wegovy® está indicado como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso en adolescentes de 12 años de edad en adelante con
- obesidad* y
- peso corporal superior a 60 kg.

Se debe discontinuar y reevaluar el tratamiento con Wegovy® si los pacientes adolescentes no han reducido al menos un 5% su IMC tras 12 semanas en tratamiento con la dosis de 2,4 mg o la máxima dosis tolerada.

*Obesidad (IMC≥ percentil 95) según se define en las tablas de crecimiento del IMC específicas por sexo y edad (CDC.gov) (ver Tabla 1).

Tabla 1 Puntos de corte de IMC para obesidad (≥ percentil 95) por sexo y edad en pacientes pediátricos de 12 años de edad en adelante (criterios CDC, por sus siglas en inglés)

Edad (años)	IMC (kg/m^2) en el percentil 95	
	Hombres	**Mujeres**
12	24,2	25,2
12,5	24,7	25,7
13	25,1	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26,0	27,2
14,5	26,4	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,5	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,2	29,6
17,5	28,6	30,0

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis de mantenimiento de semaglutida 2,4 mg una vez a la semana se alcanza comenzando con una dosis de 0,25 mg. Para reducir la probabilidad de síntomas gastrointestinales, la dosis se debe escalar durante un período de 16 semanas hasta una dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana (ver Tabla 2). En caso de síntomas gastrointestinales significativos, se debe considerar retrasar el escalado de dosis o reducir a la dosis previa hasta que los síntomas hayan mejorado. No se recomiendan dosis semanales superiores a 2,4 mg.

Tabla 2 Calendario de escalado de dosis

Escalado de dosis	Dosis semanal
Semana 1 a 4	0,25 mg
Semana 5 a 8	0,5 mg
Semana 9 a 12	1 mg
Semana 13 a 16	1,7 mg
Dosis de mantenimiento	2,4 mg

Adolescentes

Se debe aplicar el mismo calendario de escalado de dosis para adolescentes de 12 años de edad en adelante (ver Tabla 2). La dosis se debe de incrementar hasta 2,4 mg (dosis de mantenimiento) o hasta que se alcance la máxima dosis tolerada. No se recomiendan dosis semanales superiores a 2,4 mg.

Pacientes con diabetes tipo 2
Al iniciar semaglutida en pacientes con diabetes tipo 2, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de insulina (como sulfonilureas) que se administran de forma concomitante para reducir el riesgo de hipoglucemia, ver sección 4.4.

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 cualquiera de los casos, los pacientes pueden reanudar a continuación su esquema de dosificación

habitual de una vez a la semana. Si se olvidan más dosis, se debe considerar reducir a la dosis de inicio para volver a comenzar.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)
No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia clínica en pacientes de ≥85 años de edad es limitada.

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. 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 grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m^2), incluidos pacientes con enfermedad renal terminal (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica
No se requiere ajuste de dosis en adolescentes de 12 años de edad en adelante.
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de semaglutida en niños menores de 12 años de edad.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Wegovy® se administra una vez a la semana a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. El lugar de la inyección se puede cambiar. No se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sucesivas sea de al menos 3 días (>72 horas). Una vez seleccionado el nuevo día de administración, se debe proseguir con la pauta de dosificación de una vez a la semana.

Al administrar Wegovy® pluma precargada de un solo uso, la pluma se debe presionar firmemente contra la piel hasta que la barra amarilla se detenga. La inyección dura unos 5–10 segundos.

Se debe advertir a los pacientes que deben leer detenidamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto antes de administrar el medicamento.

Para más información antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda

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

Efectos gastrointestinales y Deshidratación

El uso de los agonistas del receptor de GLP-1 puede estar asociado a reacciones adversas gastrointestinales. Esto debe tenerse en cuenta al tratar a pacientes con insuficiencia renal, ya que las náuseas, los vómitos y la diarrea pueden causar deshidratación, que en algunos casos raros pueden dar lugar a un deterioro de la función renal (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes tratados con semaglutida de que existe un riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1 (ver sección 4.8). Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida y no se debe reanudar si se confirma pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.
En ausencia de otros signos y síntomas de la pancreatitis aguda, las elevaciones de las enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de la pancreatitis aguda.

Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)

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

Pacientes con diabetes tipo 2

No se debe utilizar semaglutida como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se debe utilizar semaglutida en combinación con otros productos agonistas del receptor de GLP-1. No se ha evaluado y se considera probable un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con la sobredosis.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2

Se sabe que la insulina y sulfonilurea provocan hipoglucemia. 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 hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea o de insulina al inicio del tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1.

Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2

En pacientes con retinopatía diabética tratados con semaglutida, se ha observado un mayor riesgo de desarrollar complicaciones de la retinopatía diabética (ver sección 4.8). La rápida mejora del control glucémico se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, pero no se pueden excluir otros mecanismos. Se debe controlar estrechamente a los pacientes con retinopatía diabética que utilizan semaglutida y tratarlos según las directrices clínicas correspondientes. No hay experiencia con Wegovy® en pacientes con diabetes tipo 2 con retinopatía diabética no controlada o potencialmente inestable. No se recomienda el tratamiento con Wegovy® en estos pacientes.

Pacientes con gastroparesia
Los pacientes con gastroparesia tratados con semaglutida pueden experimentar efectos adversos gastrointestinales más graves o severos.
Semaglutida debe utilizarse con precaución en estos pacientes, y no se recomienda su uso si la gastroparesia es severa (ver sección 4.8).

Poblaciones no estudiadas

No se ha investigado la seguridad y la eficacia de Wegovy® en pacientes:
– tratados con otros productos para el control de peso,
– con diabetes tipo 1,
– con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2),
– con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2),
– con insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).

No se recomienda el uso en estos pacientes.

Existe una experiencia limitada con Wegovy® en pacientes:
– de 85 años o más (ver sección 4.2),
– con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2),
– con enfermedad inflamatoria intestinal,

Usar con precaución en estos pacientes.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico y podría influir potencialmente en la absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. No se observó ningún efecto clínicamente relevante sobre la velocidad de vaciamiento gástrico con semaglutida 2,4 mg, probablemente debido a un efecto de tolerancia. 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 $AUC_{0\text{-}60\ min}$ y la $C_{máx}$ de paracetamol se redujeron en un 27% y un 23%, respectivamente, tras el uso concomitante de semaglutida 1 mg. La exposición total de paracetamol ($AUC_{0\text{-}5\ h}$) no se vio afectada. No se observó ningún efecto clínicamente relevante en el paracetamol con semaglutida. No es necesario un ajuste de dosis de paracetamol cuando se administra con semaglutida.

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales. Tras la administración concomitante de un medicamento anticonceptivo oral combinado (0,03 mg de etinilestradiol/0,15 mg de levonorgestrel) y semaglutida, no se modificó de una forma clínicamente significativa la exposición general de etinilestradiol ni de levonorgestrel. La exposición de

etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20% en la exposición de levonorgestrel en estado estacionario. La $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ de atorvastatina se redujo en un 38%. Se concluyó que esto no era clínicamente significativo.

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general ni la $C_{máx}$ de digoxina tras la administración de una dosis única de digoxina (0,5 mg).

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general ni la $C_{máx}$ de metformina tras la administración de 500 mg de metformina dos veces al día durante 3,5 días.

Warfarina y otros derivados de la cumarina

Semaglutida no modificó la exposición general ni la $C_{máx}$ de los enantiómeros R y S de warfarina tras la administración de una dosis única de warfarina (25 mg) y los efectos farmacodinámicos de warfarina, determinados por índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés), no se vieron afectados de una forma clínicamente significativa. Sin embargo, se han notificado casos de INR disminuido durante el uso concomitante con acenocumarol y semaglutida. Se recomienda el control frecuente del INR al iniciar el tratamiento con semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de la cumarina.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento con semaglutida (ver sección 4.5).

Embarazo

Los ensayos realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Los datos relativos al uso de semaglutida en mujeres embarazadas son limitados. Por tanto, no se debe utilizar semaglutida durante el embarazo. Se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida en caso de que una paciente desee quedarse embarazada o si se produce un embarazo. Debido a la larga semivida de semaglutida, el tratamiento se debe interrumpir al menos 2 meses antes de un embarazo planeado (ver sección 5.2).

Lactancia

En ratas lactantes, semaglutida se excretó en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en 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 el caso de las ratas hembra, se observó un aumento de la duración del ciclo estral y una ligera disminución del número de ovulaciones en dosis asociadas con la pérdida de peso corporal materno.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de semaglutida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se pueden experimentar mareos principalmente durante el periodo de escalado de dosis. En el caso de que se produzcan mareos, la conducción o el uso de máquinas se deben realizar con precaución.

Pacientes con diabetes tipo 2

Si semaglutida se utiliza en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En cuatro ensayos en fase 3a, se expusieron 2 650 pacientes adultos a Wegovy®. La duración de los ensayos fue de 68 semanas. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron los trastornos gastrointestinales, como náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se enumeran las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos en adultos y en informes poscomercialización. Las frecuencias están basadas en un conjunto de ensayos en fase 3a.

A continuación, se indican las reacciones adversas asociadas a Wegovy® según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas con semaglutida

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2[a]				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea[b]	Mareo[b] Disgeusia[b,c] Disestesia[a]				

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No conocida
Trastornos oculares		Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2[a]			Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)	
Trastornos cardiacos			Hipotensión Hipotensión ortostática Aumento de la frecuencia cardíaca[a,c]			
Trastornos gastrointestinales	Vómitos[a,b] Diarrea[a,b] Estreñimiento[a,b] Náuseas[a,b] Dolor abdominal[b,c]	Gastritis[b, c] Enfermedad por reflujo gastroesofágico[b] Dispepsia[b] Eructos[b] Flatulencia[b] Distensión abdominal[b]	Pancreatitis aguda[a] Vaciamiento gástrico retardado			Obstrucción intestinal
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis[a]				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Pérdida de cabello[a]		Angioedema		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga[b,c]	Reacciones en el lugar de inyección[c]				
Exploraciones complementarias			Aumento de amilasa[c] Aumento de lipasa[c]			

[a)] ver la descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas a continuación
[b)] observado principalmente en el periodo de escalado de dosis
[c)] Términos preferentes agrupados

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La información relativa a reacciones adversas específicas, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a los ensayos de fase 3a.

Reacciones adversas gastrointestinales
Durante el periodo del ensayo de 68 semanas, se produjeron náuseas en el 43,9% de los pacientes tratados con semaglutida (16,1% para placebo), diarrea en el 29,7% (15,9% para placebo) y vómitos en el 24,5% (6,3% para placebo). La mayoría de los acontecimientos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Se produjo estreñimiento en el 24,2% de los pacientes tratados con semaglutida (11,1% para placebo) y fue de gravedad leve a moderada y de mayor duración. En los pacientes tratados con semaglutida, la mediana de duración de las náuseas fue de 8 días, de los vómitos 2 días, de la diarrea 3 días y del estreñimiento 47 días.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe ≥30 a <60 ml/min/1,73 m^2) pueden presentar más efectos gastrointestinales cuando reciben tratamiento con semaglutida.

Los acontecimientos gastrointestinales condujeron a la interrupción permanente del tratamiento en el 4,3% de los pacientes.

Los pacientes con gastroparesia pueden experimentar efectos gastrointestinales más graves o severos cuando se tratan con semaglutida.

Pancreatitis aguda
La frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación notificada en ensayos clínicos en fase 3a fue del 0,2% para semaglutida y <0,1% para placebo, respectivamente. En SELECT, el ensayo de resultados cardiovasculares, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue del 0,2% para semaglutida y del 0,3% para el placebo.

Enfermedad aguda por cálculos biliares/Colelitiasis
Se notificó colelitiasis en el 1,6% y provocó colecistitis en el 0,6% de los pacientes tratados con semaglutida. Se notificaron colelitiasis y colecistitis en el 1,1% y el 0,3%, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo.

Pérdida de cabello
Se notificó pérdida de cabello en el 2,5% de los pacientes tratados con semaglutida y en el 1,0% de los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos fueron principalmente de intensidad leve y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras seguían en tratamiento. La pérdida de cabello se notificó con más frecuencia en pacientes con una mayor pérdida de peso (≥20%).

Aumento de la frecuencia cardiaca
En los ensayos en fase 3a, se observó un aumento medio de 3 latidos por minuto (lpm) desde una media al inicio de 72 lpm en los pacientes tratados con semaglutida. Las proporciones de sujetos con un aumento del pulso desde el valor inicial ≥10 lpm en cualquier punto durante el periodo de tratamiento fueron del 67,0% en el grupo de semaglutida frente al 50,1% en el grupo de placebo.

Inmunogenicidad
De acuerdo con 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 (2,9%) y al final del ensayo ningún paciente presentó anticuerpos neutralizantes antisemaglutida o anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno. Durante el tratamiento, las altas concentraciones de semaglutida podrían haber disminuido la sensibilidad de los ensayos, por lo que no puede excluirse el riesgo de resultados falsos negativos. Sin embargo, la presencia de anticuerpos fue transitoria y sin repercusión aparente en la eficacia y la seguridad en los sujetos que dieron positivo a anticuerpos durante y después del tratamiento.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2
En el STEP 2, se observó hipoglucemia clínicamente significativa en el 6,2% (0,1 acontecimientos/paciente año) de los sujetos tratados con semaglutida en comparación con el 2,5% (0,03 acontecimientos/paciente año) de los sujetos tratados con placebo. La hipoglucemia con semaglutida se observó tanto con el uso simultáneo de sulfonilurea como sin él. Un episodio (0,2% de los pacientes, 0,002 acontecimientos/paciente año) se notificó como grave en un sujeto no tratado de forma simultánea con una sulfonilurea. El riesgo de hipoglucemia se incrementó cuando semaglutida se usó con una sulfonilurea.

En STEP-HFpEF-DM, se observó hipoglucemia clínicamente significativa en el 4,2% de los sujetos, tanto en el grupo de semaglutida como en el placebo, cuando se utilizó en combinación con sulfonilurea y/o insulina (0,065 acontecimientos/paciente año con semaglutida y 0,098 acontecimientos/paciente año con placebo).

Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2
En un ensayo clínico de 2 años se investigó semaglutida 0,5 mg y 1 mg frente a placebo en 3 297 pacientes con diabetes tipo 2, alto riesgo cardiovascular, diabetes de larga duración y mal control de la glucemia. En este ensayo, se produjeron acontecimientos adjudicados de complicaciones de la retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida (3,0%) en comparación con placebo (1,8%). Esto se observó en pacientes con retinopatía diabética conocida tratados con insulina. La diferencia de tratamiento apareció pronto y persistió a lo largo del ensayo. En el STEP 2, se notificaron trastornos en la retina en el 6,9% de pacientes tratados con Wegovy®, el 6,2% de los pacientes tratados con semaglutida 1 mg y el 4,2% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de estos acontecimientos se notificaron como retinopatía diabética (4,0%, 2,7% y 2,7%, respectivamente) y retinopatía no proliferativa (0,7%, 0% y 0%, respectivamente).

Disestesia
Se notificaron acontecimientos relacionados con un cuadro clínico de la sensación cutánea alterada como parestesia, dolor en la piel, piel sensible, disestesia y sensación de ardor en la piel en el 2,1% de pacientes tratados con semaglutida 2,4 mg, y en un 1,2% de pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos fueron de leves a moderados en gravedad y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras continuaban con el tratamiento.

Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)
Los resultados de varios estudios epidemiológicos de gran tamaño sugieren que la exposición a semaglutida en adultos con diabetes tipo 2 se asocia con un aumento aproximado del doble en el riesgo relativo de desarrollar NOIANA, lo que equivale aproximadamente a un caso adicional por cada 10 000 personas-año de tratamiento.

Población pediátrica

En un ensayo clínico se expuso a Wegovy® a 133 pacientes adolescentes de 12 años hasta menos de 18 años de edad, con obesidad o con sobrepeso, con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. La duración del ensayo fue de 68 semanas.

En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en adolescentes fueron comparables a las observadas en la población adulta. Se notificó colelitiasis en un 3,8% de los pacientes tratados con Wegovy® y en un 0% de los pacientes tratados con placebo.

No se han encontrado efectos en el crecimiento o en el desarrollo puberal tras 68 semanas de tratamiento.

Otras poblaciones especiales
En los ensayos SELECT y SUSTAIN 6, el perfil de reacciones adversas en adultos con enfermedad cardiovascular establecida fue similar al observado en los ensayos de control de peso de fase 3a.

En los ensayos HFpEF, en adultos con insuficiencia cardíaca relacionada con obesidad, con fracción de eyección preservada (HFpEF, por sus siglas en inglés), el perfil de las reacciones adversas fue similar al observado en los ensayos de fase 3a sobre el control de peso.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del del siguiente correo io-balat-clat-safety@novonordisk.com.

4.9 Sobredosis

Una sobredosis con semaglutida se puede asociar a trastornos gastrointestinales que pueden causar deshidratación. En caso de sobredosis, se debe observar al paciente por si presentara signos clínicos y se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Semaglutida es un análogo de GLP-1 con un 94% de homología de secuencia con el 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 del GLP-1 nativo, y lo activa.

GLP-1 es un regulador fisiológico de apetito y de la ingesta de calorías, y el receptor de GLP-1 está presente en varias áreas del cerebro implicadas en la regulación del apetito.

Estudios en animales muestran que semaglutida actúa en el cerebro a través del receptor de GLP-1. Semaglutida tiene efectos directos en áreas del cerebro implicadas en la regulación homeostática de la ingesta de alimentos en el hipotálamo y el tronco encefálico. Semaglutida puede afectar al sistema hedónico de recompensa a través de efectos directos e indirectos en áreas del cerebro, incluido el septo, el tálamo y la amígdala.

Ensayos clínicos muestran que semaglutida reduce la ingesta calórica, aumenta la sensación de saciedad, plenitud y el control de la ingesta, reduce la sensación de hambre, y la frecuencia y la intensidad del ansia de comer. Además, semaglutida reduce la preferencia por alimentos con alto contenido en grasa.

Semaglutida organiza las contribuciones homeostáticas y hedónicas con función ejecutiva para regular la ingesta calórica, el apetito, la recompensa y la elección de alimentos.

Además, semaglutida ha demostrado en ensayos clínicos que reduce la glucosa en sangre de un modo dependiente de la glucosa, mediante la estimulación de la secreción de insulina y reduciendo la secreción de glucagón cuando la glucemia es elevada. El mecanismo de disminución de la glucemia 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.

Los receptores de GLP-1 también se expresan en el corazón, la vasculatura, el sistema inmunitario y los riñones. En ensayos clínicos, semaglutida tiene un efecto beneficioso en lípidos plasmáticos,

disminuye la presión arterial sistólica y reduce la inflamación. Asimismo, ensayos en animales han demostrado que semaglutida atenuó el desarrollo de aterosclerosis y tuvo una acción antiinflamatoria en el sistema cardiovascular.

El mecanismo de acción de semaglutida para la reducción del riesgo cardiovascular es probablemente multifactorial, en parte impulsado por los efectos de pérdida de peso y los efectos sobre factores de riesgo cardiovascular conocidos (reducción de la presión arterial, mejora en el perfil lipídico y metabolismo de la glucosa, y efectos antiinflamatorios, demostrado por las reducciones en el nivel de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP (por sus siglas en inglés)). No se ha establecido el mecanismo exacto para la reducción del riesgo cardiovascular.

Efectos farmacodinámicos

Apetito, ingesta calórica y elecciones alimentarias
Semaglutida reduce el apetito al aumentar la sensación de plenitud y de saciedad, mientras se reduce el hambre y el posible consumo de alimentos. En un ensayo de fase 1, la ingesta calórica durante una comida ad libitum fue un 35% menor con semaglutida en comparación con placebo después de 20 semanas de la administración de la dosis. Esto fue respaldado por un mejor control de la alimentación, menos ansia de comer y una preferencia relativamente menor por los alimentos con alto contenido en grasa. En el STEP 5 se evaluó de manera adicional el ansia de comer con un Cuestionario de Control de la Alimentación (CoEQ, por sus siglas en inglés). En la semana 104, la diferencia del tratamiento estimado tanto para el control del ansia de comer y de las ansias de comer comida salada favoreció significativamente a semaglutida, mientras que no se observó un efecto claro en las ansias de comer comida dulce.

Lípidos en ayunas y posprandiales
Semaglutida 1 mg en comparación con el placebo, redujo las concentraciones de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés) en un 12% y un 21%, respectivamente. La respuesta posprandial de los triglicéridos y las VLDL a una comida rica en grasas se redujo en >40%.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de semaglutida para el control del peso en combinación con una disminución de la ingesta calórica y un aumento de la actividad física se han evaluado en cuatro ensayos en fase 3a, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo (STEP 1-4) de 68 semanas. Se incluyeron en los ensayos un total de 4 684 pacientes adultos (2 652 aleatorizados al tratamiento con semaglutida). Además, se evaluó la eficacia y seguridad de dos años de semaglutida comparado a placebo en un ensayo en fase 3b (STEP 5) de doble ciego aleatorizado controlado con placebo que incluyó a 304 pacientes (152 en tratamiento con semaglutida).

El tratamiento con semaglutida demostró una pérdida de peso superior, clínicamente significativa y mantenida en comparación con placebo en pacientes con obesidad (IMC ≥30 kg/m^2) o sobrepeso (IMC ≥27 kg/m^2 a <30 kg/m^2) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Además, entre todos los ensayos, una mayor proporción de los pacientes alcanzaron pérdidas de peso de ≥5%, ≥10%, ≥15% y ≥20% con semaglutida en comparación con placebo. La reducción del peso corporal se produjo independientemente de la presencia de síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos o diarrea.

El tratamiento con semaglutida también mostró mejoras estadísticamente significativas en el perímetro de la cintura, la presión arterial sistólica y la función física en comparación con placebo.

Se demostró la eficacia independientemente de la edad, sexo, raza, etnia, peso corporal al inicio, IMC, presencia de diabetes tipo 2 y nivel de la función renal. Existieron variaciones en la eficacia dentro de todos los subgrupos. Se observó una pérdida de peso relativamente mayor en las mujeres y en los pacientes sin diabetes tipo 2, así como en los pacientes con un peso corporal inicial más bajo frente a uno más alto.

STEP 1: control del peso

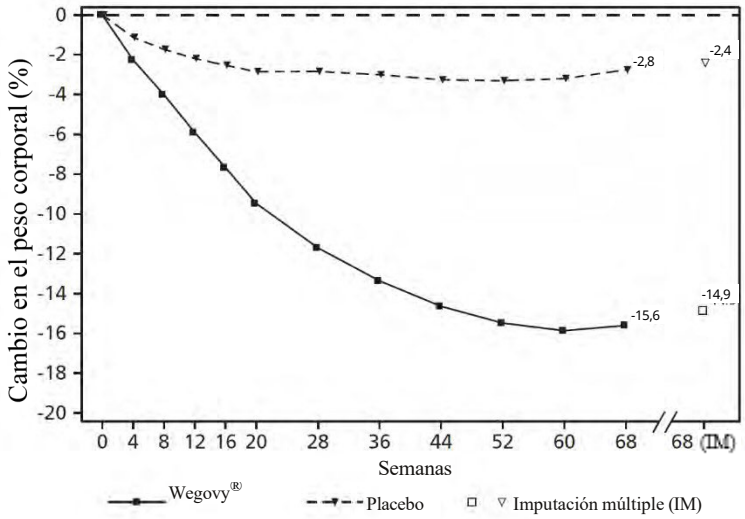
En un ensayo doble ciego de 68 semanas, 1 961 pacientes con obesidad (IMC ≥30 kg/m^2) o con sobrepeso (IMC ≥27 kg/m^2 a <30 kg/m^2) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso se aleatorizaron a semaglutida o a placebo. Todos los pacientes siguieron una dieta baja en calorías y aumentaron la actividad física durante todo el ensayo.

La pérdida de peso se produjo temprano y continuó durante todo el ensayo. Al final del tratamiento (semana 68), la pérdida de peso fue superior y clínicamente significativa en comparación con placebo (ver la Tabla 4 y la Figura 1). Además, una mayor proporción de los pacientes alcanzaron pérdidas de peso de ≥5%, ≥10%, ≥15% y ≥20% con semaglutida en comparación con placebo (ver Tabla 4). Entre los pacientes con prediabetes al inicio, una mayor proporción de los pacientes tuvieron un estado normoglucémico al final del tratamiento con semaglutida en comparación con placebo (84,1% frente al 47,8%).

Tabla 4 STEP 1: resultados en la semana 68

	Semaglutida 2,4 mg	**Placebo**
Grupo de análisis completo (N)	1 306	655
Peso corporal		
Valor inicial (kg)	105,4	105,2
Cambio (%) desde el valor inicial[1,2]	-14,9	-2,4
Diferencia (%) respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-12,4 [-13,4; -11,5]*	-
Cambio (kg) desde el valor inicial	-15,3	-2,6
Diferencia (kg) respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-12,7 [-13,7; -11,7]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥5%[3]	83,5*	31,1
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥10%[3]	66,1*	12,0
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥15%[3]	47,9*	4,8
Perímetro de la cintura (cm)		
Valor inicial	114,6	114,8
Cambio desde el valor inicial[1]	-13,5	-4,1
Diferencia respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-9,4 [-10,3; -8,5]*	-
Presión arterial sistólica (mmHg)		
Valor inicial	126	127
Cambio desde el valor inicial[1]	-6,2	-1,1
Diferencia respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-5,1 [-6,3; -3,9]*	-

[*] p <0,0001 (bilateral sin ajustar) para la superioridad.
[1] Estimado utilizando un modelo ANCOVA mediante imputación múltiple basada en todos los datos independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o del inicio de otros medicamentos contra la obesidad o la cirugía bariátrica.
[2] Durante el ensayo, el tratamiento aleatorizado se interrumpió de forma permanente en el 17,1 % y el 22,4% de los pacientes aleatorizados a semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y no recibieron otros tratamientos contra la obesidad, los cambios estimados desde la aleatorización hasta la semana 68 para el peso corporal basados en un modelo mixto para medidas repetidas incluidas todas las observaciones hasta la primera interrupción fueron del -16,9% y el -2,4% para semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente.
[3] Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que en el análisis principal.



Valores observados para los pacientes que completan cada visita programada y estimaciones con imputaciones múltiples (IM) de abandonos recuperados

Figura 1 STEP 1: cambio medio en el peso corporal (%) desde el inicio hasta la semana 68

Tras el ensayo de 68 semanas, se llevó a cabo una extensión sin tratamiento de 52 semanas en la que se incluyeron a 327 pacientes que habían completado el período de mantenimiento de la dosis de semaglutida o placebo. En el período sin tratamiento desde la semana 68 hasta la semana 120, el peso corporal medio aumentó en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, para los pacientes tratados con semaglutida durante el período principal del ensayo, el peso se mantuvo un 5,6 % por debajo del valor inicial en comparación con el 0,1 % del grupo de placebo.

STEP 2: control del peso en pacientes con diabetes tipo 2

En un ensayo doble ciego de 68 semanas, 1 210 pacientes con sobrepeso u obesidad (IMC ≥27 kg/m^2) y diabetes tipo 2 se aleatorizaron a semaglutida 2,4 mg, semaglutida 1 mg una vez a la semana o placebo. Los pacientes incluidos en el ensayo tenían diabetes insuficientemente controlada (HbA_{1c} 7– 10 %) y se trataron con dieta y ejercicio solo o con 1-3 antidiabéticos orales. Todos los pacientes siguieron una dieta baja en calorías y aumentaron la actividad física durante todo el ensayo.

El tratamiento con semaglutida durante 68 semanas produjo una reducción superior y clínicamente significativa del peso corporal y de HbA_{1c} en comparación con placebo (ver Tabla 5 y Figura 2).

Tabla 5 STEP 2: resultados en la semana 68

	Semaglutida 2,4 mg	**Placebo**
Grupo de análisis completo (N)	404	403
Peso corporal		
Valor inicial (kg)	99,9	100,5
Cambio (%) desde el valor inicial[1,2]	-9,6	-3,4
Diferencia (%) respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-6,2 [-7,3;-5,2]*	-
Cambio (kg) desde el valor inicial	-9,7	-3,5
Diferencia (kg) respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-6,1 [-7,2;-5,0]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥5%[3]	67,4*	30,2
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥10%[3]	44,5*	10,2
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥15%[3]	25,0*	4,3
Perímetro de la cintura (cm)		

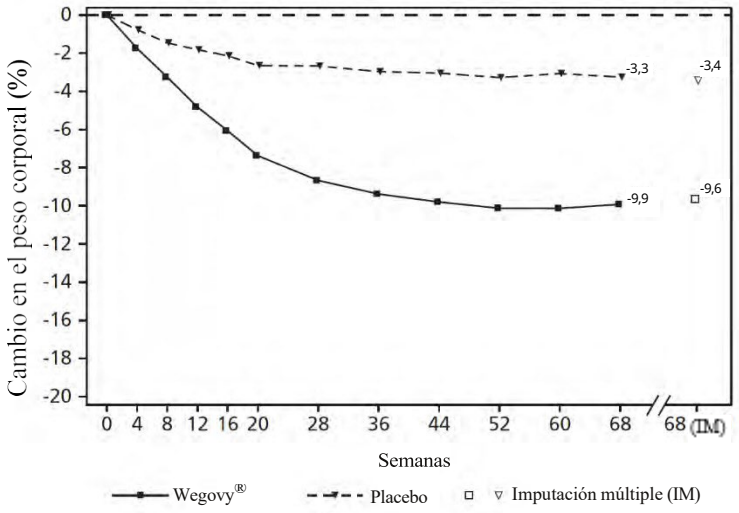
	Semaglutida 2,4 mg	Placebo
Valor inicial	114,5	115,5
Cambio desde el valor inicial[1]	-9,4	-4,5
Diferencia respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-4,9 [-6,0; -3,8]*	-
Presión arterial sistólica (mmHg)		
Valor inicial	130	130
Cambio desde el valor inicial[1]	-3,9	-0,5
Diferencia respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-3,4 [-5,6; -1,3]**	-
HbA_{1c} (mmol/mol (%))		
Valor inicial	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Cambio desde el valor inicial[1]	-17,5 (-1,6)	-4,1 (-0,4)
Diferencia respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-13,5 [-15,5; -11,4] (-1,2 [-1,4; -1,1])*	- -

* p <0,0001 (bilateral sin ajustar) para la superioridad; ** p <0,05 (bilateral sin ajustar) para la superioridad

[1] Estimado mediante un modelo ANCOVA utilizando imputación múltiple basada en todos los datos independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o del inicio de otros medicamentos contra la obesidad o cirugía bariátrica.

[2] Durante el ensayo, el tratamiento aleatorizado se interrumpió de forma permanente en el 11,6% y el 13,9% de los pacientes aleatorizados a semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y que no recibieron otros tratamientos contra la obesidad, los cambios estimados desde la aleatorización hasta la semana 68 para el peso corporal basado en un modelo mixto para medidas repetidas, incluidas todas las observaciones hasta la primera interrupción, fueron del -10,6% y el -3,1% para semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente.

[3] Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que en el análisis principal.



Valores observados para los pacientes que completan cada visita programada, y estimaciones con imputaciones múltiples (IM) de abandonos recuperados

Figura 2 STEP 2: cambio medio en el peso corporal (%) desde el inicio hasta la semana 68

STEP 3: control de peso con terapia conductual intensiva

En un ensayo doble ciego de 68 semanas, 611 pacientes con obesidad (IMC ≥30 kg/m^2) o con sobrepeso (IMC ≥27 kg/m^2 a <30 kg/m^2) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso se aleatorizaron a semaglutida o placebo. Durante el ensayo, todos los pacientes recibieron terapia conductual intensiva (TCI) consistente en una dieta muy restrictiva, aumento de la actividad física y asesoramiento conductual.

El tratamiento con semaglutida y TCI durante 68 semanas produjo una reducción superior y clínicamente significativa del peso corporal en comparación con placebo (ver Tabla 6).

Tabla 6 STEP 3: resultados en la semana 68

	Semaglutida 2,4 mg	**Placebo**
Grupo de análisis completo (N)	407	204
Peso corporal		
Valor inicial (kg)	106,9	103,7
Cambio (%) desde el valor inicial[1,2]	-16,0	-5,7
Diferencia (%) respecto a placebo[1] [IC del 95 %]	-10,3 [-12,0;-8,6]*	-
Cambio (kg) desde el valor inicial	-16,8	-6,2
Diferencia (kg) respecto a placebo[1] [IC del 95 %]	-10,6 [-12,5;-8,8]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥5 %[3]	84,8*	47,8
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥10 %[3]	73,0*	27,1
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥15 %[3]	53,5*	13,2
Perímetro de la cintura (cm)		
Valor inicial	113,6	111,8
Cambio desde el valor inicial[1]	-14,6	-6,3
Diferencia respecto a placebo[1] [IC del 95 %]	-8,3 [-10,1; -6,6]*	-
Presión arterial sistólica (mmHg)		
Valor inicial	124	124
Cambio desde el valor inicial[1]	-5,6	-1,6
Diferencia respecto a placebo[1] [IC del 95 %]	-3,9 [-6,4; -1,5]*	-

* p <0,005 (bilateral sin ajustar) para la superioridad

[1] Estimado utilizando un modelo ANCOVA mediante imputación múltiple basada en todos los datos independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o del inicio de otros medicamentos contra la obesidad o la cirugía bariátrica.

[2] Durante el ensayo, el tratamiento aleatorizado se interrumpió de forma permanente en el 16,7% y el 18,6% de los pacientes aleatorizados a semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y que no recibieron otros tratamientos contra la obesidad, los cambios estimados desde la aleatorización hasta la semana 68 para el peso corporal basado en un modelo mixto para medidas repetidas, incluidas todas las observaciones hasta la primera interrupción, fueron del -17,6% y el -5,0% para semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente.

[3] Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que en el análisis principal.

STEP 4: control de peso mantenido

En un ensayo doble ciego de 68 semanas, 902 pacientes con obesidad (IMC ≥30 kg/m^2) o con sobrepeso (IMC ≥27 kg/m^2 a <30 kg/m^2) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso se incluyeron en el ensayo. Todos los pacientes siguieron una dieta baja en calorías y aumentaron la actividad física durante todo el ensayo. Desde la semana 0 hasta la semana 20 (preinclusión), todos los pacientes recibieron semaglutida. En la semana 20 (inicio), los pacientes que habían alcanzado la dosis de mantenimiento de 2,4 mg se aleatorizaron para continuar con el tratamiento o cambiar a placebo.

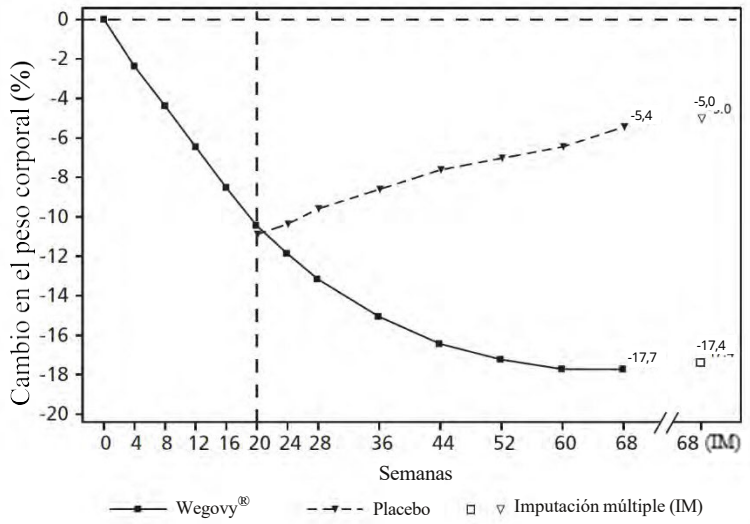
En la semana 0 (inicio del periodo de prealeatorización), los pacientes tenían una media de peso corporal de 107,2 kg y un IMC de 38,4 kg/m^2.

Los pacientes que alcanzaron la dosis de mantenimiento de 2,4 mg en la semana 20 (inicio) y que continuaron el tratamiento con semaglutida durante 48 semanas (semanas 20 a 68) siguieron perdiendo peso y tuvieron una reducción superior y clínicamente significativa del peso corporal en comparación con los que cambiaron a placebo (ver Tabla 7 y Figura 3). El peso corporal aumentó de forma constante desde la semana 20 hasta la semana 68 en los pacientes que cambiaron a placebo en la semana 20 (inicio). Sin embargo, el peso corporal medio observado fue inferior en la semana 68 que al inicio del periodo de preinclusión (semana 0) (ver Figura 3). Los pacientes tratados con semaglutida desde la semana 0 (prealeatorización) hasta la semana 68 (final del tratamiento) lograron un cambio medio en el peso corporal de -17,4%, con una pérdida de peso ≥5% logrado por el 87,8%, ≥10% logrado por el 78,0%, ≥15% logrado por el 62,2% y ≥20% logrado por el 38,6% de estos pacientes.

Tabla 7 STEP 4: resultados de la semana 20 a la semana 68

	Semaglutida 2,4 mg	**Placebo**
Grupo de análisis completo (N)	535	268
Peso corporal		
Valor inicial[1] (kg)	96,5	95,4
Cambio (%) desde el valor inicial[1,2,3]	-7,9	6,9
Diferencia (%) respecto a placebo[2] [IC del 95%]	-14,8 [-16,0; -13,5]*	-
Cambio (kg) desde el valor inicial	-7,1	6,1
Diferencia (kg) respecto a placebo[2] [IC del 95%]	-13,2 [-14,3; -12,0]	-
Perímetro de la cintura (cm)		
Valor inicial	105,5	104,7
Cambio desde el valor inicial[1]	-6,4	3,3
Diferencia respecto a placebo[2] [IC del 95%]	-9,7 [-10,9; -8,5]*	-
Presión arterial sistólica (mmHg)		
Valor inicial[1]	121	121
Cambio desde el valor inicial[1,2]	0,5	4,4
Diferencia respecto a placebo[2] [IC del 95%]	-3,9 [-5,8; -2,0]*	-

* p <0,0001 (bilateral sin ajustar) para la superioridad,
[1] Valor inicial = semana 20
[2] Estimado mediante un modelo ANCOVA utilizando imputación múltiple basada en todos los datos independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o del inicio de otra medicación contra la obesidad o cirugía bariátrica.
[3] Durante el ensayo, se interrumpió de forma permanente el tratamiento aleatorizado por el 5,8% y el 11,6% de los pacientes aleatorizados a semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y que no recibieron otros tratamientos contra la obesidad, los cambios estimados desde la aleatorización hasta la semana 68 para el peso corporal basado en un modelo mixto para medidas repetidas, incluidas todas las observaciones hasta la primera interrupción, fueron del -8,8% y el 6,5% para semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente.



Valores observados para los pacientes que completan cada visita programada, y estimaciones con imputaciones múltiples (IM) de abandonos recuperados

Figura 3 STEP 4: cambio medio en el peso corporal (%) desde la semana 0 hasta la semana 68

STEP 5: datos de 2 años

En un ensayo doble ciego de 104 semanas, 304 pacientes con obesidad (IMC ≥30 kg/m^2) o con sobrepeso (IMC ≥27 a <30 kg/m^2) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, se aleatorizaron a semaglutida o a placebo. Todos los pacientes siguieron una dieta baja en calorías y

aumentaron la actividad física durante todo el ensayo. Al inicio, los pacientes presentaban un IMC medio de 38,5 kg/m^2 y un peso corporal medio de 106,0 kg.

El tratamiento con semaglutida durante 104 semanas produjo una reducción superior y clínicamente significativa del peso corporal en comparación con placebo. El peso corporal medio disminuyó desde el inicio hasta la semana 68 con semaglutida, tras lo cual se alcanzó una meseta. Con placebo, el peso corporal medio disminuyó menos y se alcanzó una meseta a las 20 semanas aproximadamente desde el tratamiento (ver la Tabla 8 y la Figura 4). Los pacientes tratados con semaglutida lograron un cambio medio en el peso corporal de -15,2 %, con una pérdida de peso ≥5 % lograda por el 74,7 %, ≥10% lograda por el 59,2 % y ≥15 % lograda por el 49,7 % de estos pacientes. Entre los pacientes con prediabetes al inicio del tratamiento, el 80 % y el 37 % alcanzaron un estado normoglucémico al final del tratamiento con semaglutida y placebo, respectivamente.

Tabla 8 STEP 5: resultados en la semana 104

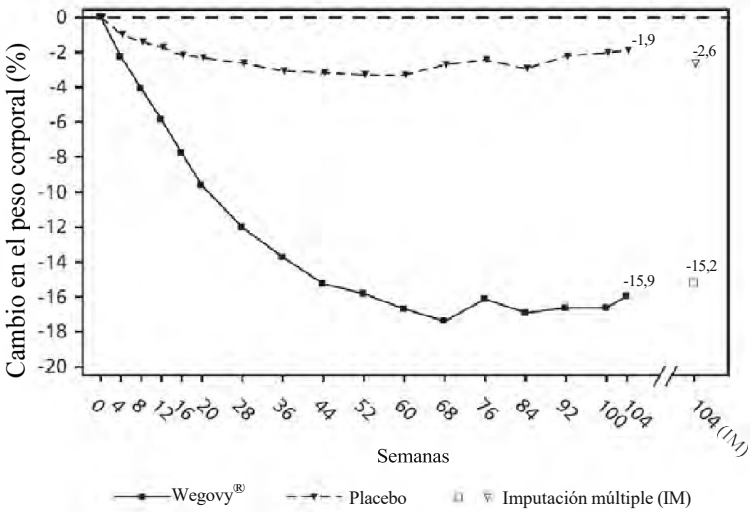
	Semaglutida 2,4 mg	**Placebo**
Grupo de análisis completo (N)	152	152
Peso corporal		
Valor inicial (kg)	105,6	106,5
Cambio (%) desde el valor inicial1,2	-15,2	-2,6
Diferencia (%) respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-12,6 [-15,3; -9,8]*	-
Cambio (kg) desde el valor inicial	-16,1	-3,2
Diferencia (kg) respecto a placebo1 [IC del 95%]	-12,9 [-16,1; -9,8]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥5 %3	74,7*	37,3
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥10 %[3]	59,2*	16,8
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥15 %[3]	49,7*	9,2
Perímetro de la cintura (cm)		
Valor inicial	115,8	115,7
Cambio desde el valor inicial1	-14,4	5,2
Diferencia respecto a placebo1 [IC del 95%]	-9,2 [-12,2; -6,2]*	-
Presión arterial sistólica (mmHg)		
Valor inicial1	126	125
Cambio desde el valor inicial1	-5,7	-1,6
Diferencia respecto a placebo1 [IC del 95%]	-4,2 [-7,3; -1,0]*	-

* p <0,0001 (bilateral sin ajustar) para la superioridad.

[1] Estimado mediante un modelo ANCOVA utilizando imputación múltiple basada en todos los datos independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o del inicio de otra medicación contra la obesidad o cirugía bariátrica.

[2] Durante el ensayo, se interrumpió de forma permanente el tratamiento aleatorizado por el 13,2% y 27,0% de los pacientes aleatorizados a semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y que no recibieron otros tratamientos contra la obesidad, los cambios estimados desde la aleatorización hasta la semana 104 para el peso corporal basado en un modelo mixto para medidas repetidas, incluidas todas las observaciones hasta la primera interrupción, fueron del -16,7% y -0,6% para semaglutida y placebo respectivamente.

[3] Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que en el análisis principal.



Valores observados para los pacientes que completan cada visita programada, y estimaciones con imputaciones múltiples (IM) de abandonos recuperados

Figura 4 STEP 5: cambio medio en peso corporal (%) desde la semana 0 hasta la semana 104

STEP 8: semaglutida vs liraglutida

En un ensayo abierto, aleatorizado, controlado por placebo por pares, de 68 semanas de duración, 338 pacientes con obesidad (IMC ≥30 kg/m^2), o con sobrepeso (IMC ≥27 a <30 kg/m^2) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, se aleatorizaron a semaglutida una vez a la semana, liraglutida 3 mg una vez al día o a placebo. Semaglutida una vez a la semana y liraglutida 3 mg eran de etiqueta abierta, pero cada grupo de tratamiento activo se sometió a un doble ciego frente al placebo administrado con la misma frecuencia de dosificación. Todos los pacientes siguieron una dieta baja en calorías y aumentaron la actividad física durante todo el ensayo. Al inicio del ensayo, los pacientes presentaban un IMC medio de 37,5 kg/m^2 y un peso corporal medio de 104,5 kg.

El tratamiento con semaglutida una vez por semana durante 68 semanas produjo una reducción del peso corporal superior y clínicamente significativa en comparación con la liraglutida. El peso corporal medio disminuyó desde el inicio hasta la semana 68 con semaglutida. Con liraglutida el peso corporal medio disminuyó menos (ver Tabla 9). El 37,4 % de los pacientes tratados con semaglutida perdieron ≥20 %, en comparación a 7,0 % tratados con liraglutida. La Tabla 9 muestra los resultados de las variables confirmatorias ≥10 %, ≥15 % y ≥20 % de pérdida de peso.

Tabla 9 STEP 8: resultados de la semana 68 del ensayo comparando semaglutida con liraglutida

	Semaglutida 2,4 mg	**Liraglutida 3 mg**
Grupo de análisis completo (N)	126	127
Peso corporal		
Valor inicial (kg)	102,5	103,7
Cambio (%) desde el valor inicial1,2	-15,8	-6,4
Diferencia (%) respecto a liraglutida[1] [IC del 95%]	-9,4 [-12,0;-6,8]*	-
Cambio (kg) desde el valor inicial	-15,3	-6,8
Diferencia (kg) respecto a liraglutida[1] [IC del 95%]	-8,5 [-11,2;-5,7]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥10 %[3]	69,4*	27,2
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥15 %[3]	54,0*	13,4
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥20 %[3]	37,4*	7,0

* p <0,005 (bilateral sin ajustar) para la superioridad.
[1] Estimado mediante un modelo ANCOVA utilizando imputación múltiple basada en todos los datos independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o del inicio de otra medicación contra la obesidad o cirugía bariátrica.
[2] Durante el ensayo, se interrumpió de forma permanente el tratamiento aleatorizado por el 13,5 % y 27,6 % de los pacientes aleatorizados a semaglutida 2,4 mg y liraglutida 3 mg, respectivamente. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y que no recibieron otros tratamientos contra la obesidad, los cambios estimados desde la aleatorización hasta la semana 68 para el peso corporal basado en un modelo mixto para medidas repetidas, incluidas todas las observaciones hasta la primera interrupción, fueron del -16,7 % y -6,7 % para semaglutida 2,4 mg y liraglutida 3 mg respectivamente.
[3] Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que en el análisis principal.

STEP 9: control del peso en pacientes con oesteoartritis de rodilla

En un ensayo doble ciego, de 68 semanas de duración, 407 pacientes con obesidad y osteoartritis (OA) de rodilla moderada de una o ambas rodillas fueron aleatorizados a semaglutida o placebo, como complemento a la recomendación sobre una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física. El efecto del tratamiento sobre el dolor relacionado con la OA de rodilla se evaluó mediante el Índice de Osteoartritis 3.1 de las Universidades Western Ontario y McMaster (WOMAC, por sus singlas en inglés). Este índice está diseñado para evaluar los cambios en los síntomas y el funcionamiento de las extremidades inferiores asociados al tratamiento en pacientes que padecen OA de cadera y/o rodilla.
Al inicio del estudio, los pacientes tenían un IMC medio de 40,3 kg/m^2 y un peso corporal medio de 108,6 kg. Todos los pacientes tenían un diagnóstico clínico de OA de rodilla con una puntuación media basal de dolor WOMAC de 70,9 (en una escala de 0-100).

El tratamiento con semaglutida durante 68 semanas produjo una reducción superior y clínicamente significativa del peso corporal en comparación con el placebo (ver Tabla 10).
El tratamiento con semaglutida demostró una mejoría clínicamente significativa del dolor relacionado con la OA de rodilla en comparación con el placebo (ver Tabla 10). Se lograron mejoras en el dolor relacionado con la OA de rodilla con semaglutida, sin un aumento en el uso de analgésicos.

Tabla 10 STEP 9: resultados en la semana 68

	Semaglutida 2,4 mg	**Placebo**
Grupo de análisis completo (N)	271	136
Peso corporal		
Valor inicial (kg)	108,7	108,5
Cambio (%) desde el valor inicial[1,2]	-13,7	-3,2
Diferencia (%) respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-10,5 [-12,3; -8,6]*	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥5 %[3]	85,2*	33,6
Puntuación del dolor WOMAC[4]		
Valor inicial	72,8	67,2

	Semaglutida 2,4 mg	Placebo
Cambio desde el valor inicial[1,2]	-41,7	-27,5
Diferencia respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-14,1 [-20,0; -8,3]*	-
Pacientes (%) que alcanzan una mejora clínicamente significativa[3, 5]	59,0	35,0

* p< 0,0001 (bilateral sin ajustar) para la superioridad.
[1] Estimado mediante un modelo ANCOVA utilizando imputación múltiple basado en todos los datos, independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o del inicio de otros tratamientos contra la obesidad u otras intervenciones para la OA de rodilla, e independientemente del cumplimiento del periodo de lavado de la medicación para el dolor (este último sólo relevante para el criterio de valoración relacionado con WOMAC). Durante el ensayo, se interrumpió permanentemente el tratamiento aleatorizado en el 12,5% y el 21,3% de los pacientes aleatorizados a semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente.
[2] Basado en un modelo mixto de medidas repetidas, asumiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y no recibieron terapias adicionales contra la obesidad o intervenciones adicionales para la OA de rodilla y cumplieron con el período de lavado para la medicación para el dolor (este último sólo relevante para el dolor relacionado con la OA de rodilla), incluyendo todas las observaciones hasta la primera interrupción, los cambios estimados desde el inicio hasta la semana 68 para el peso corporal fueron -14,5% y -2,3% (semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente) y para la puntuación de dolor WOMAC: -43,0 y -28,3 (semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente).
[3] Estimado a partir de un modelo de regresión logística basado en el mismo procedimiento de imputación que para el análisis principal.
[4] Las puntuaciones WOMAC se presentan en una escala de 0-100, en la que las puntuaciones más bajas representan una menor discapacidad.
[5] El cambio en la puntuación del dolor WOMAC de ≤ -37,3 se utilizó como umbral de mejoría significativa. El umbral se derivó de los datos del ensayo utilizando métodos basados en anclajes.

Efecto sobre la composición corporal
En un subestudio en el STEP 1 (N = 140), la composición corporal se midió mediante absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA, por sus siglas en inglés). Los resultados de la evaluación DEXA mostraron que el tratamiento con semaglutida se acompañó por una mayor reducción de la masa grasa que de la masa magra corporal, lo que condujo a una mejora en la composición corporal en comparación con placebo después de 68 semanas. Además, esta reducción en masa grasa total vino acompañada por una reducción de la grasa visceral. Estos resultados sugieren que la mayor parte de la pérdida de peso total se atribuyó a una reducción del tejido graso, incluida la grasa visceral.

Mejora de la función física
Semaglutida demostró una pequeña mejora en las puntuaciones de la función física. La función física se evaluó usando tanto el cuestionario genérico de calidad de vida relacionada con la salud "Short Form-36v2 Health Survey, Acute Version" (SF-36) como el cuestionario específico para la obesidad Impacto del Peso en la Calidad de Vida, para ensayos clínicos, versión resumida (IWQOL-Lite-CT, por sus siglas en inglés).

Evaluación cardiovascular

SELECT: ensayo de resultados cardiovasculares en pacientes con sobrepeso u obesidad

SELECT fue un ensayo basado en acontecimientos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 17 604 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y un IMC≥27 kg/m^2. Los pacientes se aleatorizaron a semaglutida 2,4 mg (n=8 803) o placebo (n=8 801), además del tratamiento estándar. La mediana de tiempo en el ensayo fue de 41,8 meses. Se dispuso del estado vital del 99,4 % de los sujetos del ensayo.

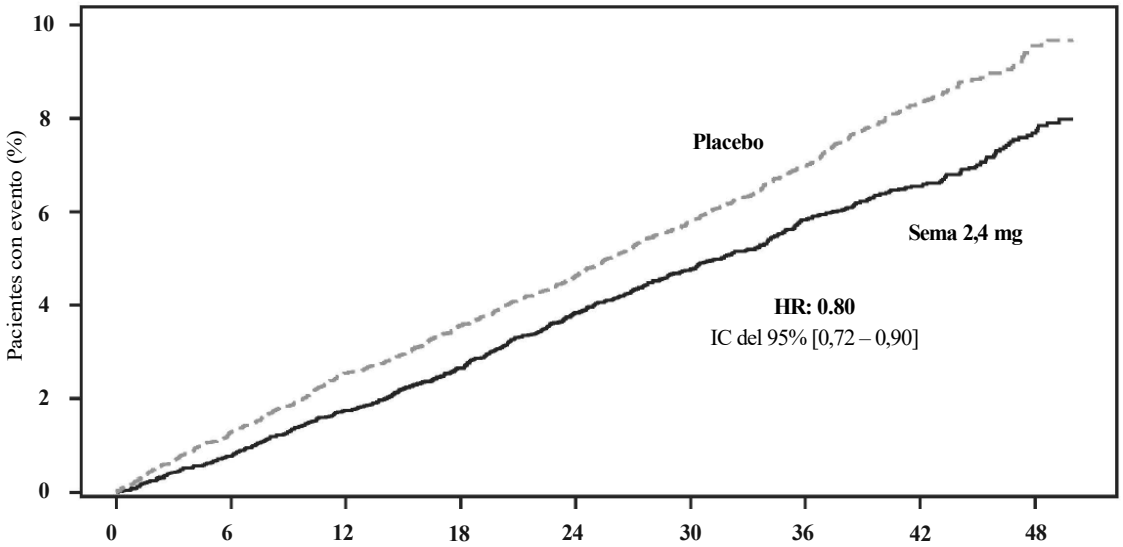
La población del estudio estaba formada por un 27,7 % de mujeres y un 72,3 % de hombres, con una edad media de 61,6 años, incluyendo un 38,2 % de pacientes ≥ 65 años (n=6 728) y un 7,8 % de pacientes ≥ 75 años (n=1 366). El IMC medio fue de 33,3 kg/m^2 y el peso corporal medio de 96,7 kg. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de diabetes tipo 1 y tipo 2.

La variable primaria fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de un acontecimiento cardiovascular adverso grave (MACE, por sus siglas en inglés), definidos como una variable compuesta que consiste en muerte cardiovascular (incluida la muerte por causa indeterminada), infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. La variable primaria, el tiempo hasta el primer MACE, ocurrió en 1 270 de los 17 604 pacientes incluidos en el ensayo SELECT. Concretamente, la primera aparición de MACE fue registrada en 569 pacientes (6,5%) de los 8 803 pacientes tratados con semaglutida, comparado con el tiempo hasta el primer MACE registrado en 701 pacientes (8,0%) dentro de los 8 801 pacientes tratados con placebo. Un total

de 63 pacientes (11,1%) del primer MACE con semaglutida y 80 pacientes (11,4 %) con placebo fueron muerte por causa indeterminada.

Se confirmó la superioridad de semaglutida 2,4 mg frente a placebo para los MACE con un hazard ratio de 0,80 [0,72; 0,90][IC del 95%], correspondiente a una reducción del riesgo relativo de los MACE del 20 % (ver figura 5). En la figura 6 se muestra el efecto de cada componente en la reducción de los MACE. La reducción de los MACE con semaglutida 2,4 mg no se vio afectada por la edad, el sexo, la raza, la etnia, el IMC basal o el nivel de deterioro de la función renal.

El análisis de la muerte cardiovascular (la primera variable secundaria confirmatoria) produjo un hazard ratio de 0,85 [0,71; 1,01] [IC del 95%].

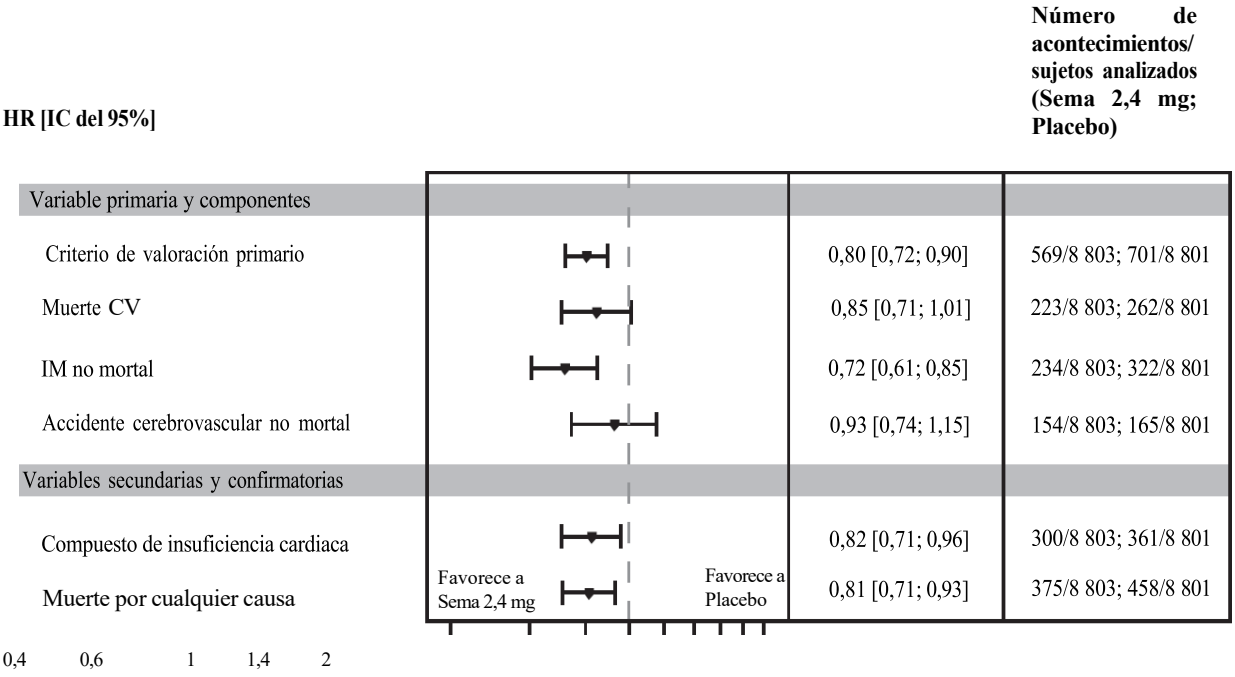


Pacientes en riesgo									
Sema 2,4 mg	**8 803**	**8 695**	**8 561**	**8 427**	**8 254**	**7 229**	**5 777**	**4 126**	**1 734**
Placebo	**8 801**	**8 652**	**8 487**	**8 326**	**8 164**	**7 101**	**5 660**	**4 015**	**1 672**

Datos del periodo durante el ensayo. Las estimaciones de incidencia acumulada se basan en el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer MACE confirmado por EAC, con muerte no CV modelizada como riesgo competitivo mediante el estimador de Aalen-Johansen. Los sujetos sin acontecimientos de interés fueron censurados al final de su periodo de observación durante el ensayo. El tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer MACE se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor fijo categórico. El hazard ratio y el intervalo de confianza se ajustan para el diseño secuencial de grupos mediante el ordenamiento del cociente de verosimilitudes. El eje x se trunca a los 50 meses, cuando aproximadamente el 10% de la población seguía participando en el ensayo.
HR: hazard ratio IC: intervalo de confianza, Sema 2,4 mg: semaglutida 2,4 mg.

CV: cardiovascular, EAC: comité de adjudicación de acontecimientos, MACE: acontecimiento cardiovascular adverso grave.

Figura 5: tiempo desde la aleatorización hasta el primer MACE. Gráfico de función de la incidencia acumulada.



Datos del período durante el ensayo. El tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta cada criterio de valoración se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor fijo categórico. Los sujetos sin acontecimientos de interés fueron censurados al final del periodo en ensayo. Para la variable primaria, el HR y el IC se ajustaron para el diseño secuencial de grupos mediante el ordenamiento por cociente de verosimilitudes. Las variables secundarias no están bajo control de multiplicidad. La muerte CV incluye tanto la muerte cardiovascular como la muerte por causa indeterminada.
HR: hazard ratio IC: intervalo de confianza, Sema 2,4 mg: semaglutida 2,4 mg.
CV: cardiovascular, IM: infarto de miocardio, Compuesto de insuficiencia cardíaca (IC) consistente en hospitalización por IC, visita urgente por IC o muerte CV

Figura 6: diagrama de bosque del tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer MACE, los componentes de MACE y las variables secundarias confirmatorias.

SUSTAIN 6: ensayo de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2

En el ensayo SUSTAIN 6, 3 297 pacientes con diabetes tipo 2 controlada de manera insuficiente y en riesgo alto de acontecimientos cardiovasculares se aleatorizaron a semaglutida s.c. 0,5 mg o 1 mg una vez a la semana o placebo además del tratamiento estándar. La duración del tratamiento fue de 104 semanas. La media de edad era de 65 años y el IMC medio era de 33 kg/m^2.

La variable primaria fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de algún acontecimiento cardiovascular adverso grave (MACE, por sus siglas en inglés): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. El número total de MACE fue 254, incluidos 108 (6,6%) con semaglutida y 146 (8,9%) con placebo.

Se confirmó la seguridad cardiovascular del tratamiento con semaglutida 0,5 mg o 1 mg, ya que el Hazard Ratio (HR, por sus siglas en inglés) para semaglutida frente a placebo fue de 0,74, [0,58, 0,95] [IC del 95%], impulsada por una disminución en la tasa de accidente cerebrovascular no mortal e infarto de miocardio no mortal sin diferencia en la muerte cardiovascular (ver Figura 7).

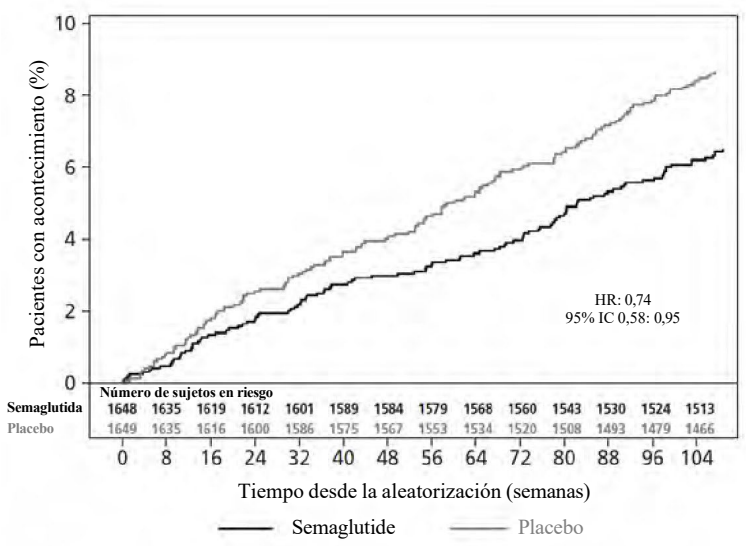


Figura 7: gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera aparición de la variable compuesta: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (SUSTAIN 6)

STEP-HFpEF y STEP-HFpEF-DM: ensayos de resultados funcionales en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada sin y con diabetes de tipo 2

En dos ensayos clínicos doble ciego de 52 semanas de duración, se aleatorizaron 529 pacientes con insuficiencia cardiaca relacionada con obesidad, con fracción de eyección preservada (STEP-HFpEF) y 616 pacientes con HFpEF relacionada con obesidad y diabetes tipo 2 (STEP-HFpEF-DM) para ser tratados con semaglutida 2,4 mg o placebo una vez a la semana, además del tratamiento estándar.

Al inicio, el 66,2% y el 70,6% de los pacientes se clasificaron en la clase II de la New York Heart Association (NYHA), el 33,6% y el 29,2% en la clase III de la NYHA y el 0,2% y el 0,2% en la clase IV de la NYHA, en STEP-HFpEF y STEP HFpEF-DM respectivamente. La media de edad fue de 68 años en ambos ensayos, la mediana de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) fue del 57,0% y del 56,0%, y la media del IMC fue de 38,5 kg/m^2 y de 37,9 kg/m^2. El ensayo STEP-HFpEF incluyó un 56,1% de mujeres, mientras que en STEP-HFpEF-DM el 44,3% eran mujeres. Una elevada proporción de pacientes tomaba medicación cardiovascular, incluyendo ~ 81% diuréticos, ~ 81% betabloqueantes, ~ 34% inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y ~ 45% antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA).
En STEP-HFpEF-DM, los pacientes también recibían medicación estándar para reducir la glucosa, de los cuales el 32,8% estaban tratados con inhibidores del cotransportador 2 de sodio/glucosa (SGLT-2i) y el 20,8% con insulina.

El efecto del tratamiento con semaglutida 2,4 mg sobre los síntomas de la insuficiencia cardíaca se evaluó mediante la Puntuación del Resumen Clínico del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ-CSS, por sus siglas en inglés), que incluye los dominios de síntoma (frecuencia y carga) y limitación física. La puntuación oscila entre 0 y 100, donde las puntuaciones más altas representan un mejor estado de salud. El efecto del tratamiento con semaglutida 2,4 mg sobre la distancia caminada en 6 minutos (6MWD, por sus siglas en inglés) se evaluó mediante la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT, por sus siglas en inglés). Los valores iniciales del KCCQ-CSS y la 6MWD reflejan una población muy sintomática.

En ambos ensayos, el tratamiento con semaglutida 2,4 mg produjo un efecto superior tanto en el KCCQ-CSS como en la 6MWD (Tabla 11). Se observaron beneficios tanto en los síntomas de insuficiencia cardíaca como en la función física.

Tabla 11 Resultados de 6MWD, KCCQ-CSS y peso corporal de los dos ensayos aleatorizados (STEP-HFpEF y STEP-HFpEF-DM) en la semana 52

	STEP-HFpEF		**STEP-HFpEF-DM**	
-	**Semaglutida 2,4 mg**	**Placebo**	**Semaglutida 2,4 mg**	**Placebo**
Grupo de análisis completo (N)	263	266	310	306
KCCQ-CSS (puntuación)				
Valor inicial (medio)[1]	57,9	55,5	58,8	56,4
Cambio desde el valor inicial[2]	16,6	8,7	13,7	6,4
Diferencia respecto a placebo[2] [IC del 95%]	7,8 [4,8; 10,9]		7,3 [4,1; 10,4]	
Pacientes (%) que experimentan cambios significativos[3]	43,2	32,5	42,7	30,5
6MWD (metros)				
Valor inicial (medio)[1]	319,6	314,6	279,7	276,7
Cambio desde el valor inicial[2]	21,5	1,2	12,7	-1,6
Diferencia respecto a placebo[2] [IC del 95%]	20,3 [8,6; 32,1]		14,3 [3,7; 24,9]	
Pacientes (%) con cambios significativos[4]	47,9	34,7	43,8	30,6
Peso corporal				
Valor inicial (kg)[1]	108,3	108,4	106,4	105,2
Cambio (%) desde valor inicial[2]	-13,3	-2,6	-9,8	-3,4
Diferencia (%) respecto a placebo[2] [IC del 95%]	-10,7 [-11,9; -9,4]		-6,4 [-7,6; -5,2]	

[1] Media observada.
[2] Estimado mediante un modelo ANCOVA utilizando imputaciones múltiples y para KCCQ y 6MWD, también una imputación compuesta basada en todos los datos independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o del inicio de otra medicación contra la obesidad o cirugía bariátrica.
[3] Umbral de cambio significativo en un mismo paciente de 17,2 puntos para el ensayo STEP-HFpEF y de 16,3 puntos para el ensayo STEP-HFpEF-DM (derivado mediante un método basado en anclajes basado en una mejora de categoría 1 en la Impresión Global del Estado del Paciente (PGI-S, por sus siglas en inglés))). Los porcentajes se basan en los sujetos con una observación en la visita.
[4] Umbral de cambio significativo en un mismo paciente de 22,1 metros para el ensayo STEP-HFpEF y de 25,6 metros para el ensayo STEP-HFpEF-DM (derivado mediante un método basado en anclajes utilizando «moderadamente mejor» en la Impresión Global de Cambio del Paciente (PGI-C, por sus siglas en inglés))). Los porcentajes se basan en los sujetos con una observación en la visita.

El beneficio terapéutico de semaglutida frente a placebo fue constante en todas las subpoblaciones definidas por edad, sexo, IMC, raza, etnia, región, presión arterial sistólica (PAS), FEVI y tratamiento concomitante de la insuficiencia cardíaca.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Wegovy® en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del control del peso (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

STEP TEENS: control de peso en pacientes adolescentes

En un ensayo doble ciego de 68 semanas, 201 pacientes adolescentes puberales, de edades de 12 a <18 años, con obesidad o sobrepeso y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, se aleatorizaron 2:1 a semaglutida o a placebo. Todos los pacientes siguieron una dieta baja en calorías y aumentaron la actividad física durante todo el ensayo.

Al finalizar el tratamiento (semana 68), la mejora del IMC con semaglutida fue superior y clínicamente significativa en comparación con placebo (ver tabla 12 y figura 8). Además, una mayor

proporción de pacientes alcanzó el ≥5%, 10% y ≥15% de pérdida de peso con semaglutida en comparación con placebo (ver Tabla 12).

Tabla 12 STEP TEENS: resultados en la semana 68

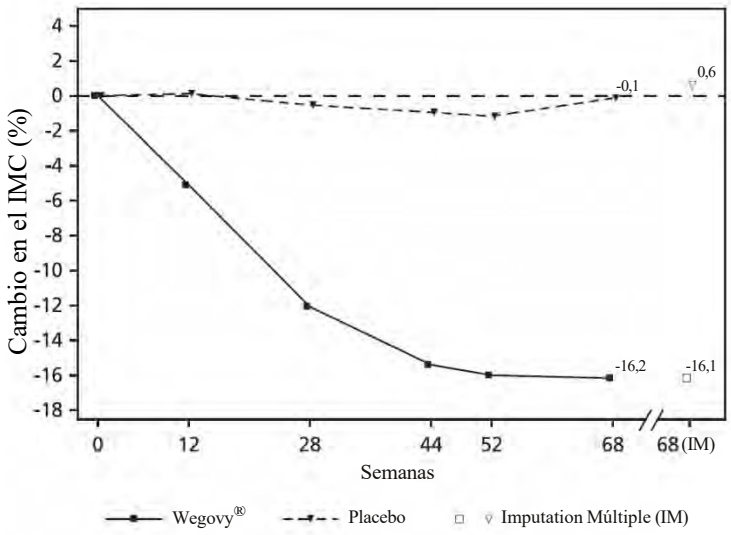
	Semaglutida 2,4 mg	**Placebo**
Grupo de análisis completo (N)	134	67
IMC		
Valor inicial (IMC)	37,7	35,7
Cambio (%) desde el valor inicial[1,2]	-16,1	0,6
Diferencia (%) respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-16,7 [-20,3; -13,2]*	-
Valor inicial (IMC SDS)	3,4	3,1
Cambio desde el valor inicial en IMC SDS[1]	-1,1	-0,1
Diferencia respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-1,0 [-1,3; -0,8]	-
Peso Corporal		
Valor inicial (kg)	109,9	102,6
Cambio (%) desde el valor inicial[1]	-14,7	2,8
Diferencia (%) respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-17,4 [-21,1; -13,8]	-
Cambio (kg) desde el valor inicial[1]	-15,3	2,4
Diferencia (kg) respecto a placebo1 [IC del 95%]	-17,7 [-21,8; -13,7]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥5%[3]	72,5*	17,7
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥10%[3]	61,8	8,1
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso ≥15%[3]	53,4	4,8
Perímetro de la cintura (cm)		
Valor inicial	111,9	107,3
Cambio desde el valor inicial[1]	-12,7	-0,6
Diferencia respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-12,1 [-15,6; -8,7]	-
Presión arterial sistólica (mmHg)		
Valor inicial	120	120
Cambio desde el valor inicial[1]	-2,7	-0,8
Diferencia respecto a placebo[1] [IC del 95%]	-1,9 [-5,0; 1,1]	-

* p <0,001 (bilateral sin ajustar) para la superioridad.

[1] Estimado mediante un modelo ANCOVA utilizando imputación múltiple basada en todos los datos independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o del inicio de otra medicación contra la obesidad o cirugía bariátrica.

[2] Durante el ensayo, el 10,4% y el 10,4% de los pacientes aleatorizados a semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente, interrumpieron el tratamiento de forma permanente. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y que no recibieron otros tratamientos contra la obesidad, los cambios estimados desde la aleatorización hasta la semana 68 para el IMC basado en un modelo mixto para medidas repetidas, incluidas todas las observaciones hasta la primera interrupción, fueron del -17,9% y 0,6% para semaglutida 2,4 mg y

placebo respectivamente.
[3] Estimado a partir del modelo de regresión logística basado en el mismo procedimiento de imputación que en el análisis principal.



Valores observados para los pacientes que completan cada visita programada, y estimaciones con imputaciones múltiples (IM) de abandonos recuperados

Figura 8 STEP TEENS: cambio medio en el IMC (%) desde el valor inicial hasta la semana 68

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En comparación con el GLP-1 nativo, semaglutida tiene una semivida prolongada de aproximadamente 1 semana, por lo que es adecuada para la administración subcutánea una vez a la semana. El mecanismo principal de protracción es la unión a albumina, que propicia una disminución del aclaramiento renal y protege de la degradación metabólica. Asimismo, semaglutida es resistente frente a la degradación por la enzima DPP-4.

Absorción

La concentración media de semaglutida en estado estacionario tras la administración s.c. de la dosis de mantenimiento de semaglutida fue de aproximadamente 75 nmol/l en pacientes con sobrepeso (IMC ≥27 kg/m^2 a <30 kg/m^2) u obesidad (IMC ≥30 kg/m^2) según los datos de los ensayos en fase 3a, donde el 90% de los pacientes tenían una concentración media entre 51 nmol/l y 110 nmol/l. La exposición en estado estacionario de semaglutida aumentó proporcionalmente con dosis de 0,25 mg a 2,4 mg una vez a la semana. La exposición en estado estacionario fue estable con el tiempo según lo evaluado hasta la semana 68. Asimismo, se logró una exposición similar con la administración s.c. de semaglutida en el abdomen, el muslo o la parte superior de brazo. La biodisponibilidad absoluta de semaglutida fue del 89%.

Distribución

El volumen medio de distribución de semaglutida tras su administración s.c. en pacientes con sobrepeso u obesidad fue de aproximadamente 12,4 l. Semaglutida se encuentra ampliamente unida a albumina en el plasma (>99%).

Metabolismo/Biotransformación

Antes de la excreción, semaglutida se metaboliza en gran medida mediante proteólisis del esqueleto peptídico y beta-oxidación secuencial de la cadena lateral del ácido graso. La enzima endopeptidasa neutra (NEP, por sus siglas en inglés) fue identificada como una de las enzimas metabólicas activas.

Eliminación

Las principales vías de la excreción de material relacionado con semaglutida son a través de la orina y las heces. Alrededor del 3% de la dosis absorbida se excretó en forma de semaglutida intacta en la orina.
El aclaramiento de semaglutida en pacientes con sobrepeso (IMC ≥27 kg/m^2 a <30 kg/m^2) u obesidad (IMC ≥30 kg/m^2) fue de aproximadamente 0,05 l/h. Con una semivida de eliminación aproximada de 1 semana, semaglutida permanecerá en la circulación durante un tiempo aproximado de 7 semanas después de la última dosis de 2,4 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
La edad no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de semaglutida según los resultados de los ensayos en fase 3 realizados que incluyeron a pacientes de 18 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 según los datos de ensayos en fase 3a.

Peso corporal
El peso corporal tuvo un efecto en la exposición de semaglutida. Un mayor peso corporal se asoció a una menor exposición; una diferencia del 20% en el peso corporal de las personas se traducirá en una diferencia aproximada del 18% en la exposición. La dosis semanal de 2,4 mg de semaglutida proporcionó exposiciones sistémicas adecuadas en el rango de peso corporal de 54,4 a 245,6 kg evaluado para la respuesta a la exposición en los ensayos clínicos.

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) en comparación con pacientes con función renal normal. Esto también se mostró para pacientes con sobrepeso (IMC ≥27 kg/m^2 a <30 kg/m^2) u obesidad (IMC ≥30 kg/m^2) e insuficiencia renal de leve a moderada según los datos de los ensayos en fase 3a.

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 pacientes con función hepática normal en un estudio de dosis única de 0,5 mg de semaglutida.

Prediabetes y diabetes
La prediabetes y diabetes no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición de semaglutida según datos de ensayos en fase 3.

Inmunogenicidad
El desarrollo de anticuerpos antisemaglutida cuando se recibe tratamiento con semaglutida se produjo con poca frecuencia (ver sección 4.8) y la respuesta no pareció influir en la farmacocinética de semaglutida.

Población pediátrica
Las propiedades farmacocinéticas de semaglutida se evaluaron en ensayos clínicos en pacientes adolescentes con obesidad o sobrepeso y al menos una comorbilidad asociada con el peso con edades entre los 12 hasta menos de 18 años (124 pacientes, peso corporal entre 61.6–211,9 kg). La exposición a semaglutida en adolescentes fue similar a la de los adultos con obesidad o sobrepeso.
No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de semaglutida en niños menores de 12 años de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los ensayos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los ensayos convencionales de seguridad farmacológica, 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 especifico 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 estudios de desarrollo embriofetal 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 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 monos cynomolgus, se observó un aumento del número de casos de interrupción de la gestación y un ligero aumento de la incidencia de anomalías fetales a exposiciones clínicamente significativas. Estos hallazgos coincidieron con una marcada pérdida de peso corporal materna de hasta el 16%. Se desconoce si estos efectos están relacionados con la reducción de la ingesta alimentaria materna como efecto directo del GLP-1.

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

Semaglutida causó un retraso de la madurez sexual en ratas jóvenes, tanto en machos como en hembras. Estos retrasos no afectaron a la fertilidad y a la capacidad reproductora de ambos sexos, o a la capacidad de las hembras para mantener la gestación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato disódico dihidrato
Propilenglicol
Fenol
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Wegovy® 0,25 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Wegovy® 0,5 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Wegovy® 1 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Wegovy® 1,7 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®
Wegovy® 2,4 mg, solución inyectable en pluma precargada FlexTouch®

Antes del primer uso: 3 años.
Después del primer uso: 6 semanas. Conservar por debajo de 30 °C o en la refrigeradora (entre 2 °C y 8 °C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en la refrigeradora (entre 2 ºC y 8 ºC). Mantener alejado del componente de enfriamiento de la refrigeradora.
No congelar.

Conservar la pluma con el capuchón puesto, cuando no está en uso, para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Pluma precargada, FlexTouch® (0,25, 0,5 mg) pluma precargada de 1,5 ml

Cartucho de vidrio de 1,5 ml (vidrio de tipo I) cerrado en un extremo con un émbolo de goma (clorobutilo) y en el otro extremo, con un capuchón de aluminio con una hoja de caucho laminado (bromobutilo/poliisopreno) en su interior. El cartucho está incluido en una pluma precargada desechable de polipropileno, polioximetileno, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno.

Pluma precargada, FlexTouch® (0,5, 1, 1,7 y 2,4 mg) pluma precargada de 3 ml

Cartucho de vidrio de 3 ml (vidrio de tipo I) cerrado en un extremo con un émbolo de goma (clorobutilo) y en el otro extremo, con un capuchón de aluminio con una hoja de caucho laminado (bromobutilo/poliisopreno) en su interior. El cartucho está incluido en una pluma precargada desechable de polipropileno, polioximetileno, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno.

Tamaños de envases

Pluma precargada, FlexTouch® (0,25, 0,5, 1 y 1,7 mg)

Tamaño de envase de 1 pluma precargada y 4 agujas desechables NovoFine Plus.

Pluma precargada, FlexTouch® (2,4 mg)

Tamaños de envase:
1 pluma precargada y 4 agujas desechables NovoFine Plus.
3 plumas precargadas y 12 agujas desechables NovoFine Plus

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Wegovy® no se debe utilizar si no tiene un aspecto transparente e incoloro.
La pluma no se debe utilizar si se ha congelado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

La pluma es para uso multidosis. Contiene 4 dosis. Después de haber inyectado las 4 dosis, es posible que aún quede solución en la pluma, a pesar de haberla administrado correctamente. Cualquier solución restante es insuficiente para una dosis y la pluma debe desecharse.

Se debe aconsejar al paciente que deseche la aguja de inyección de acuerdo con la normativa local después de cada inyección y que guarde la pluma de Wegovy® sin la aguja de inyección puesta. De este modo, se pueden evitar obstrucciones de la aguja, contaminaciones, infecciones, fugas de la solución y errores de administración de la dosis.

La pluma es para uso de una sola persona.

Wegovy® se puede administrar con agujas desechables de 32G x 4mm.

Fabricado y acondicionado por:
Novo Nordisk A/S - Dinamarca

Fecha de revisión local:
23-oct-2025