Folleto de Información al Profesional
Wegovy~~®~~

1. Descripción General del Producto

1.1 Nombre del producto
WEGOVY solución inyectable 0,25 mg/dosis
WEGOVY solución inyectable 0,5 mg/dosis
WEGOVY solución inyectable 1 mg/dsis
WEGOVY solución inyectable 1,7 mg/dosis
WEGOVY solución inyectable 2,4 mg/dosis

~~Wegovy® 0,25 mg/dosis, solución inyectable en lápiz prellenado (FlexTouch®).~~
~~Wegovy® 0,5 mg/dosis, solución inyectable en lápiz prellenado (FlexTouch®).~~
~~Wegovy® 1,0 mg/dosis, solución inyectable en lápiz prellenado (FlexTouch®).~~
~~Wegovy® 1,7 mg/dosis, solución inyectable en lápiz prellenado (FlexTouch®).~~
~~Wegovy® 2,4 mg/dosis, solución inyectable en lápiz prellenado (FlexTouch®).~~
Denominación Común Internacional (DCI): semaglutida.

1.2 Composición Cualitativa y Cuantitativa
Solución inyectable en ~~lápiz prellenado~~ **pluma precargada**. Cada ~~lápiz~~ **pluma** contiene cuatro dosis.

~~Lápiz~~ **Pluma** de dosis de 0,25 mg: Un mL de solución contiene 0,68 mg de semaglutida. Cada ~~lápiz~~ ~~prellenado~~ **pluma precargada** contiene 1 mg de semaglutida en 1,5 mL de solución.

~~Lápiz~~ **Pluma** de dosis de 0,5 mg: Un mL de solución contiene 1,34 mg de semaglutida. Un ~~lápiz~~ ~~prellenado~~ **pluma precargada** contiene 2,0 mg de semaglutida en 1,5 mL de solución.

~~Lápiz~~ **Pluma** de dosis de 1 mg: Un mL de solución contiene 1,34 mg de semaglutida. Cada ~~lápiz~~ ~~prellenado~~ **pluma precargada** contiene 4,0 mg de semaglutida en 3 mL de solución.

~~Lápiz~~ **Pluma** de dosis de 1,7 mg: Un mL de solución contiene 2,27 mg de semaglutida. Cada ~~lápiz~~ ~~prellenado~~ **pluma precargada** contiene 6,8 mg de semaglutida en 3 mL de solución.

~~Lápiz~~ **Pluma** de dosis de 2,4 mg: Un mL de solución contiene 3,2 mg de semaglutida. Un ~~lápiz~~ ~~prellenado~~ **pluma precargada** contiene 9,6 mg de semaglutida en 3 mL de solución.

*Producido por tecnología de ADN recombinante en células de *Saccharomyces cerevisiae*.

1.2.1 Excipientes

Fosfato disódico, dihidrato
Propilenglicol

Fenol
Ácido clorhídrico
Hidróxido de sodio
Agua para inyectables

1.2.2 Clase farmacológica
Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)

1.2.3 Código ATC
A10BJ06

1.3 Indicaciones terapéuticas
Wegovy® está indicado como complemento de una dieta reducida en calorías y de mayor actividad física para el control del peso crónico, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial 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.

2 Posología y forma de administración

2.1 *Posología*
La dosis de mantenimiento de 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 debe aumentarse gradualmente durante un período de 16 semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana **(ver Tabla)**. En caso de síntomas gastrointestinales significativos, considere aplazar el aumento gradual de la dosis hasta que los síntomas hayan mejorado. **No se recomiendan dosis semanales superiores a 2,4 mg.**

Tabla 2-1: Programa de aumento escalonado de la dosis

Aumento escalonado de la dosis	Dosis semanal
Semanas 1-4	0,25 mg
Semanas 5-8	0,5 mg
Semanas 9-12	1 mg
Semanas 13-16	1,7 mg
Dosis de mantenimiento	2,4 mg

Dosis omitida
Si se omite una dosis, esta se debe administrar lo antes posible, en el lapso de 5 días después de la dosis omitida. Si han pasado más de 5 días, debe **saltarse** ~~saltearse~~ la dosis omitida, y la dosis siguiente debe administrarse el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar su esquema de administración habitual una vez a la semana. Si se omiten más dosis, se debe considerar reducir la dosis inicial para el reinicio.

Poblaciones especiales

Pacientes con diabetes tipo 2:
Wegovy® no se debe utilizar en combinación con otros medicamentos agonistas del receptor del GLP-1.
Cuando se inicie el tratamiento con Wegovy®, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas), administrados en forma concomitante, para reducir el riesgo de hipoglicemia.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)
No es necesario un ajuste de dosis según la edad. **La experiencia clínica en pacientes de ≥75 años de edad es limitada y no se puede excluir una mayor sensibilidad en algunas personas de mayor edad.**

Sexo
No es necesario un ajuste de dosis en función del sexo.
Raza y origen étnico
No es necesario un ajuste de dosis en función de la raza y el origen étnico.

Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve~~,~~ **o** moderada~~ o grave~~. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es escasa. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con ~~nefropatía terminal~~ **insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²), incluidos pacientes con enfermedad renal terminal.**

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática **leve o moderada** (ver la sección 3.3.5). La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es escasa. ~~Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida.~~ **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.**

Niños y adolescentes
No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Wegovy® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

2.2 Método de administración

Wegovy® se administra una vez a la semana, en cualquier momento del día, con o sin comidas.

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

El día de la 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 de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

Para obtener más información sobre la administración, consulte la sección 6.

Se debe indicar a los pacientes que lean atentamente las instrucciones de uso incluidas en el folleto antes de la administración de Wegovy®.

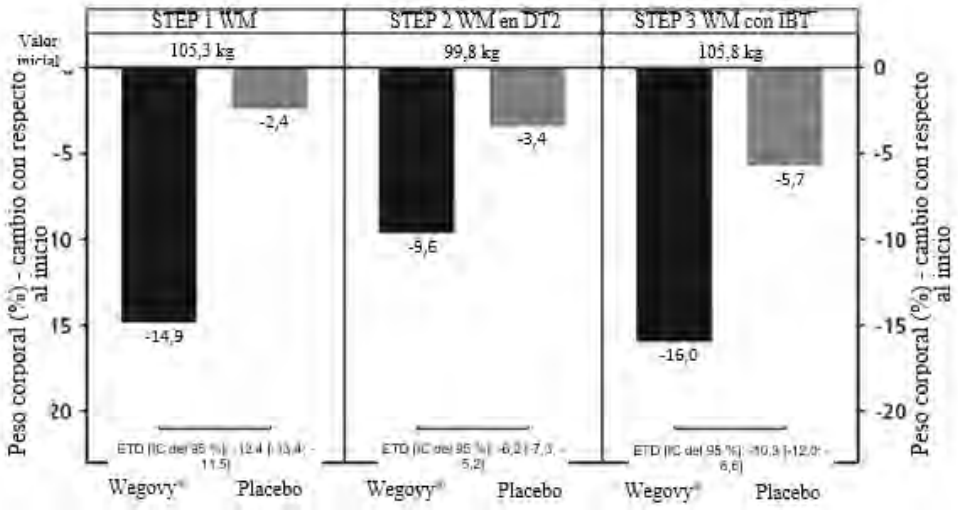
3 Estudios clínicos y mecanismo de acción

3.1 Datos clínicos de eficacia y seguridad

La eficacia y la seguridad de Wegovy® para el control del peso en combinación con una reducción de la ingesta calórica y un aumento de la actividad física se evaluaron en cuatro ensayos de fase 3a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo (STEP 1-4). En los ensayos se incluyó a un total de 4684 pacientes (2652 aleatorizados al tratamiento con Wegovy®).
El tratamiento con Wegovy® demostró una pérdida de peso superior, clínicamente significativa y sostenida, en comparación con el 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 (Figura 3-1). Además, en todos los ensayos, una mayor proporción de pacientes logró una pérdida de peso ≥5 %, ≥10 %, ≥15 % y ≥20 % con Wegovy®, en comparación con el placebo.
El tratamiento con Wegovy® también mostró mejorías estadísticamente significativas en la circunferencia de cintura, la presión arterial sistólica y el funcionamiento físico, en comparación con el placebo.

La eficacia de Wegovy® quedó demostr~~é~~**ada** independientemente de la edad, el sexo, la raza, el origen étnico, el peso corporal inicial, el IMC, la presencia de diabetes tipo 2 y el nivel de funcionamiento renal.

Figura 3-1 Cambio en el peso corporal (%) con respecto al inicio hasta la semana 68



FAS: Grupo completo de análisis, ETD: diferencia estimada entre tratamientos, IC: intervalo de confianza. Análisis de los datos del período del estudio. La diferencia estimada entre tratamientos y el intervalo de confianza correspondiente proceden del análisis primario. Los números que se muestran en el panel inferior son sujetos del FAS.

Además, se realizó un ensayo especializado de resultados cardiovasculares con 0,5 mg y 1 mg de semaglutida una vez a la semana en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) con alto riesgo cardiovascular. El tratamiento con semaglutida derivó en una reducción significativa (26 %) del riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal, en comparación con el placebo.

3.1.1 Datos clínicos de eficacia y seguridad.

STEP 1: Control del peso

En un ensayo doble ciego de 68 semanas, se aleatorizó a 1961 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 a Wegovy® o a placebo. Todos los pacientes seguían una dieta reducida en calorías y aumentaron su actividad física durante todo el ensayo.
Al inicio, los pacientes tenían un IMC promedio de 37,9 kg/m^2 y un peso corporal promedio de 105,3 kg. La edad promedio de los pacientes fue de 46 años. Hubo un 75,1 % de caucásicos/blancos, un 5,7 % de negros/afroamericanos y un 13,3% de asiáticos. Un total del 12,0 % eran hispanos o latinos. La mayoría de los pacientes presentaban al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Estas fueron, entre otras, prediabetes (43,7 %), dislipidemia (37,0 %), hipertensión (36,0 %), artrosis de rodilla o cadera (15,9 %), apnea obstructiva del sueño (11,7 %), asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (11,6 %), hepatopatía (esteatosis hepática no alcohólica [EHNA] o esteatohepatitis no alcohólica [ENA]) (8,6 %) y síndrome del ovario poliquístico (SOP) (6,6 %).

La pérdida de peso con Wegovy® se produjo al inicio y continuó durante todo el ensayo. Al final del tratamiento (semana 68), la pérdida de peso con Wegovy® fue superior y clínicamente significativa en comparación con el placebo (ver Tabla 3-1 y la Figura 3-2). Además, una mayor proporción de pacientes logró una pérdida de peso ≥5 %, ≥10 %, ≥15 % y ≥20 % con Wegovy®, en comparación con el placebo (ver Tabla 2 y la Figura 4). Entre los pacientes con prediabetes al inicio, el 84,1 % y el 47,8 % alcanzaron un estado normoglicémico al final del tratamiento con Wegovy® y placebo, respectivamente.

Tabla 3-1 Resultados de un ensayo de 68 semanas que comparó Wegovy® con placebo en pacientes con obesidad, o con sobrepeso y al menos una comorbilidad relacionada con el peso (STEP 1)

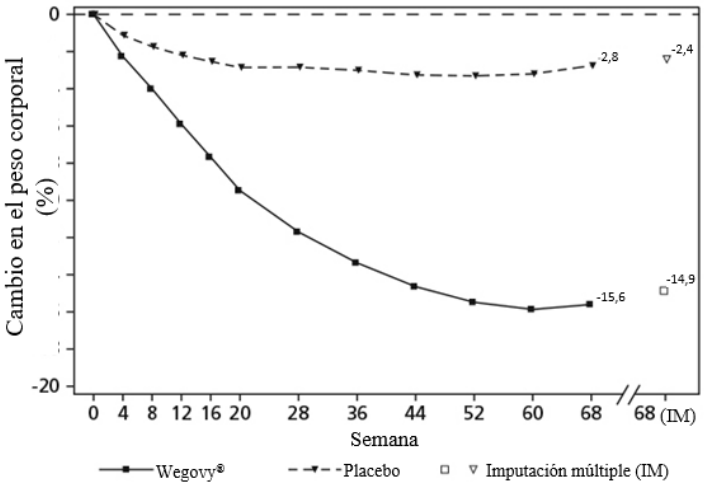
	Wegovy®	Placebo
Grupo completo de análisis (N)	1306	655
Peso corporal		
Inicio (kg)	105,4	105,2
Cambio (%) con respecto al inicio[1,2]	-14,9	−2,4
Diferencia (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-12,4 [-13,4; -11,5]*	-
Cambio (kg) con respecto al inicio	-15,3	-2,6
Diferencia (kg) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-12,7 [-13,7; -11,7]	-

Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥5 %[3]	83,5*	31,1
Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥10 %[3]	66,1*	12,0
Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥15 %[3]	47,9*	4,8
Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥20 %[3]	30,2	1,7
Circunferencia de la cintura (cm)		
Valor inicial	114,6	114,8
Cambio con respecto al inicio[1]	−13,5	−4,1
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-9,4 [−10,3; −8,5]*	-
Factores cardiometabólicos		
Presión arterial sistólica (mmHg)		
Valor inicial	126	127
Cambio con respecto al inicio[1]	-6,2	−1,1
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-5,1 [-6,3; -3,9]*	-
Presión arterial diastólica (mmHg)		
Valor inicial	80	80
Cambio con respecto al inicio[1]	-2,8	−0,4
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-2,4 [-3,3; -1,6]	-
Lípidos		
Colesterol total		
Inicio (mmol/l)[4]	4,9	5,0
Cambio (%) con respecto al inicio[1]	−3,3	0,1
Diferencia relativa (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	−3,3 [−4,8; −1,8]	-
Colesterol LDL		
Inicio (mmol/l)[4]	2,9	2,9
Cambio (%) con respecto al inicio[1]	−2,5	1,3
Diferencia relativa (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	−3,8 [−5,9; −1,5]	-
Colesterol HDL		
Inicio (mmol/l)[4]	1,3	1,3
Cambio (%) con respecto al inicio[1]	5,2	1,4
Diferencia relativa (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	3,8 [2,2; 5,4]	-
Triglicéridos		
Inicio (mmol/l)[4]	1,4	1,4
Cambio (%) con respecto al inicio[1]	−21,9	−7,3
Diferencia relativa (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	−15,8 [−18,8; −12,7]	-
PCR		
Inicio (mg/l)[4]	3,9	3,9

Cambio (%) con respecto al inicio[1]	−52,6	−15,0
Diferencia relativa (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-44,3 [-49,5; -38,5]	-
Factores glucémicos		
HbA_{1c} (%)		
Valor inicial	5,7	5,7
Cambio con respecto al inicio[1,2]	−0,5	−0,2
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	−0,3 [−0,3; −0,3]	-
GPA (mmol/l)		
Valor inicial	5,3	5,3
Cambio con respecto al inicio[1]	−0,5	−0,03
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	−0,4 [−0,5; −0,4]	-
Estado glucémico		
Pacientes (%) con prediabetes al inicio	43,7	
Pacientes (%) que alcanzaron el estado normoglicémico al final del tratamiento	84,1	47,8

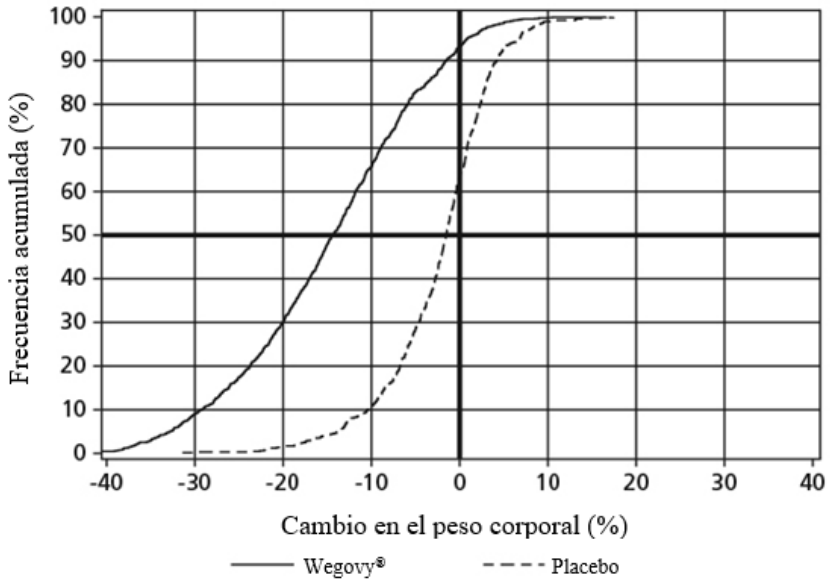
* p <0,0001 (bilateral no ajustado) para superioridad.
[1] estimado mediante un modelo ANCOVA en el cual se utilizó imputación múltiple basada en todos los datos, independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o el inicio de otros medicamentos contra la obesidad o la realización de 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 Wegovy® y a 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 del -2,4 % para Wegovy® y placebo, respectivamente.
3 Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que el análisis principal.
4 Media geométrica

Figura 3-2 STEP 1 - Cambio promedio en el peso corporal (%) desde el inicio hasta la semana 68



Valores observados con respecto a los pacientes que asisten a cada visita programada y estimaciones con imputaciones múltiples (IM) de los pacientes que abandonaron el estudio y cuyos datos se recuperaron

Figura 3-1 STEP 1 - Distribución acumulada del cambio de peso corporal (%) tras 68 semanas de tratamiento



Datos observados del período en el estudio, incluidos los datos imputados de los pacientes que abandonaron el estudio y cuyos datos se recuperaron para las observaciones faltantes.

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

En un ensayo doble ciego de 68 semanas de duración, se aleatorizó a 1210 pacientes con sobrepeso u obesidad (IMC ≥27 kg/m^2) y diabetes tipo 2 a recibir Wegovy®, 1 mg de semaglutida una vez a la semana, o placebo. Los pacientes incluidos en el ensayo presentaban diabetes insuficientemente controlada (HbA_{1c} 7–10 %) y fueron tratados con dieta y ejercicio solos o con 1–3 antidiabéticos orales. Todos los pacientes seguían una dieta reducida en calorías y aumentaron su actividad física durante todo el ensayo.

Al inicio, los pacientes tenían una IMC promedio de 35,7 kg/m^2 y un peso corporal promedio de 99,8 kg y una HbA_{1C} promedio de 8,1 %. La edad promedio fue de 55 años. Hubo un 62,1 % de caucásicos/blancos, un 8,3 % de negros/afroamericanos y un 26,2% de asiáticos. Un total del 12,8 % eran hispanos o latinos. La mayoría de los pacientes presentaban al menos dos comorbilidades relacionadas con el peso. Además de la diabetes tipo 2, estas fueron, entre otras, hipertensión (69,8 %), dislipidemia (68,0 %), hepatopatía (EHNA o ENA) (22,6 %), artrosis de rodilla o cadera (19,6 %), apnea obstructiva del sueño (15,1 %), asma/EPOC (8,4 %) y SOP (4,1 %).

El tratamiento con Wegovy® durante 68 semanas produjo una reducción superior y clínicamente significativa del peso corporal y de la HbA1c en comparación con el placebo (ver Tabla 3-2 y la Figura 3-4).

Tabla 3-2 Resultados de un ensayo de 68 semanas que comparó Wegovy® con placebo en pacientes con obesidad o sobrepeso y diabetes tipo 2 (STEP 2)

	Wegovy®	Placebo
Grupo completo de análisis (N)	404	403
Peso corporal		
Inicio (kg)	99,9	100,5
Cambio (%) con respecto al inicio[1,2]	-9,6	−3,4
Diferencia (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-6,2 [-7,3; -5,2]*	-
Cambio (kg) con respecto al inicio	-9,7	-3,5
Diferencia (kg) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-6,1 [-7,2;-5,0]	-
Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥5 %[3]	67,4*	30,2
Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥10 %[3]	44,5*	10,2
Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥15 %[3]	25,0*	4,3
Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥20 %[3]	12,8	2,3
Circunferencia de la cintura (cm)		
Valor inicial	114,5	115,5
Cambio con respecto al inicio[1]	-9,4	-4,5
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-4,9 [-6,0; -3,8]*	-
Factores cardiometabólicos		
Presión arterial sistólica (mmHg)		
Valor inicial	130	130
Cambio con respecto al inicio[1]	-3,9	-0,5
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-3,4 [-5,6; -1,3]**	-
Presión arterial diastólica (mmHg)		
Valor inicial	80	80
Cambio con respecto al inicio[1]	-1,6	-0,9
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-0,7 [-2,0; 0,6]	-
Lípidos		
Colesterol total		
Inicio (mmol/l)[4]	4,4	4,4
Cambio (%) con respecto al inicio[1]	-1,4	-0,5
Diferencia relativa (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-0,9 [-3,6; 2,0]	-
Colesterol LDL		
Inicio (mmol/l)[4]	2,3	2,3
Cambio (%) con respecto al inicio[1]	0,5	0,1

Diferencia relativa (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	0,4 [-4,0; 4,9]	-
Colesterol HDL		
Inicio (mmol/l)[4]	1,2	1,1
Cambio (%) con respecto al inicio[1]	6,9	4,1
Diferencia relativa (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	2,7 [0,3; 5,1]	-
Triglicéridos		
Inicio (mmol/l)[4]	1,7	1,8
Cambio (%) con respecto al inicio[1]	-22,0	-9,4
Diferencia relativa (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-13,9 [-19,0; -8,4]	-
PCR		
Inicio (mg/l)[4]	3,5	3,4
Cambio (%) con respecto al inicio[1]	-48,9	-16,7
Diferencia relativa (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-38,7 [-46,5; -29,8]	-
Factores glucémicos		
HbA_{1c} (%)		
Valor inicial	8,1	8,1
Cambio con respecto al inicio[1,2]	-1,6	-0,4
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-1,2 [-1,4; -1,1]*	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA1c <7 %[3]	78,5	26,5
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA1c ≤6,5 %[3]	67,5	15,5
GPA (mmol/l)		
Valor inicial	8,5	8,8
Cambio con respecto al inicio[1]	-2,1	-0,1
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-2,0 [-2,4; -1,7]	-

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

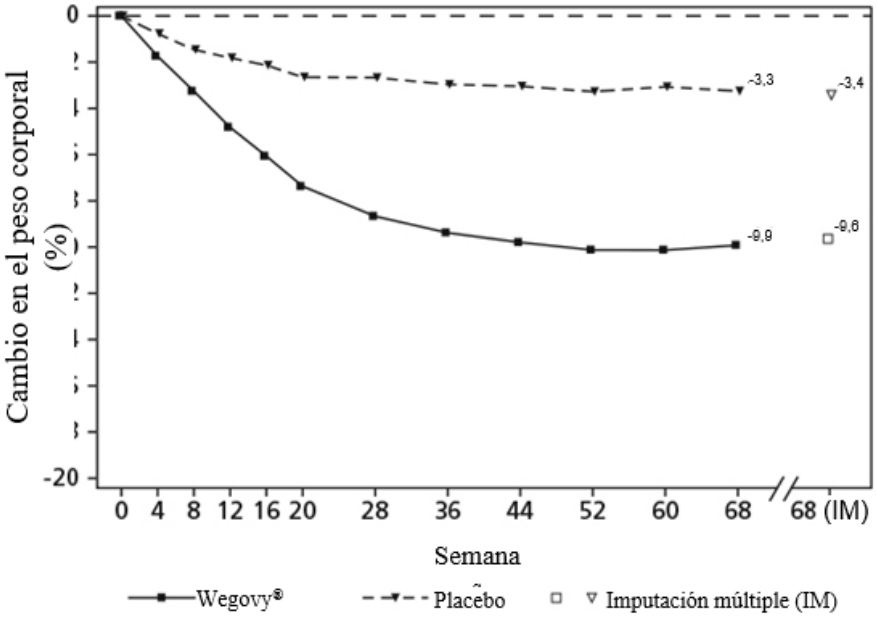
[1] Estimado mediante un modelo ANCOVA utilizando imputación múltiple en función de todos los datos, independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o del inicio de otros medicamentos contra la obesidad o la realización de cirugía bariátrica.

[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 Wegovy® y a 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 -10,6 % y del -3,1 % para Wegovy® y placebo, respectivamente.

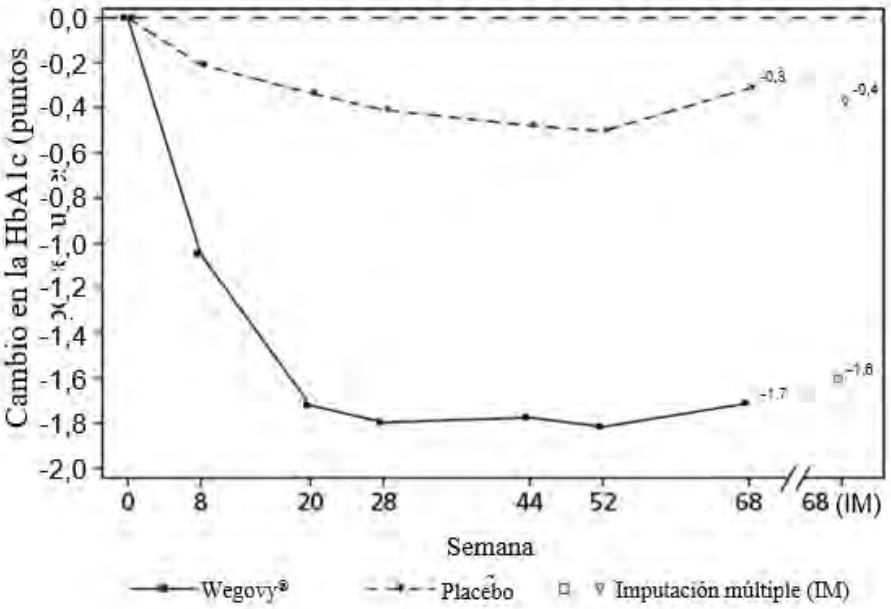
[3] Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que el análisis principal.

[4] Media geométrica

Figura 3-2 STEP 2 - Cambio promedio en el peso corporal (%) y en la HbA1c (%) desde el inicio hasta la semana



Valores observados con respecto a los pacientes que asisten a cada visita programada y estimaciones con imputaciones múltiples (IM) de los pacientes que abandonaron el estudio y cuyos datos se recuperaron



HbA1c: hemoglobina A1c
Valores observados con respecto a los pacientes que asisten a cada visita programada y estimaciones con imputaciones múltiples (IM) de los pacientes que abandonaron el estudio y cuyos datos se recuperaron.

STEP 3: Control del peso con terapia conductual intensiva
En un ensayo doble ciego de 68 semanas, se aleatorizó a 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 a Wegovy® o a placebo. Durante el ensayo, todos los pacientes recibieron terapia conductual intensiva (TCI), la cual consistió en una dieta inicial de bajas calorías de 8 semanas de duración seguida de una dieta hipocalórica de 60 semanas de duración, aumento de la actividad física y psicoterapia conductual.

Al inicio, los pacientes tenían un IMC promedio de 38,0 kg/m^2 y un peso corporal promedio de 105,8 kg. La edad promedio fue de 46 años. Hubo un 76,1 % de caucásicos/blancos, un 19,0 % de negros/afroamericanos y un 1,8% de asiáticos. Un total del 19,8 % eran hispanos o latinos. La mayoría de los pacientes presentaban al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Estas fueron, entre otras, prediabetes (49,8 %), hipertensión (34,7 %), dislipidemia (34,7 %), artrosis de rodilla o cadera (18,7 %), asma/EPOC (15,1 %), apnea obstructiva del sueño (12,6 %), hepatopatía (EHNA o ENA) (6,1 %) y SOP (5,5 %).

El tratamiento con Wegovy® y TCI durante 68 semanas produjo una reducción superior y clínicamente significativa del peso corporal en comparación con el placebo (ver Tabla 3-3 y la Figura 3-5). Entre los pacientes con prediabetes al inicio, el 89,5 % y el 55,0 % de los pacientes alcanzaron el estado normoglicémico al final del tratamiento con Wegovy® y placebo, respectivamente.

Tabla 3-1 Resultados de un ensayo de 68 semanas que comparó Wegovy® con placebo en pacientes con obesidad, o con sobrepeso y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, que recibieron TCI (STEP 3)

	Wegovy®	Placebo
Grupo completo de análisis (N)	407	204
Peso corporal		
Inicio (kg)	106,9	103,7
Cambio (%) con respecto al inicio[1,2]	-16,0	-5,7
Diferencia (%) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-10,3 [-12,0; -8,6]*	-
Cambio (kg) con respecto al inicio	-16,8	-6,2
Diferencia (kg) con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-10,6 [-12,5; -8,8]	-
Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥5 %[3]	84,8*	47,8
Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥10 %[3]	73,0*	27,1
Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥15 %[3]	53,5*	13,2
Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥20 %[3]	33,9	3,5
Circunferencia de la cintura (cm)		
Valor inicial	113,6	111,8
Cambio con respecto al inicio[1]	-14,6	-6,3
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-8,3 [-10,1; -6,6]*	-

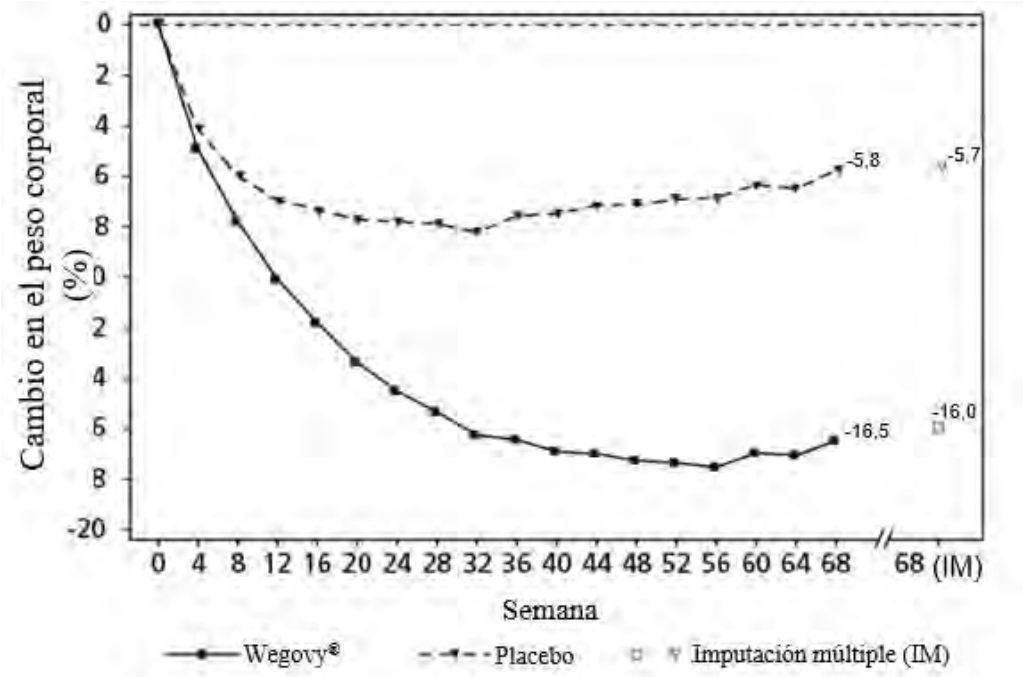
* p <0,0001 (bilateral no ajustado) para superioridad[1]

Estimado mediante un modelo ANCOVA en el cual se utilizó imputación múltiple basada en todos los datos, independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o el inicio de otros medicamentos contra la obesidad o la realización de 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 Wegovy® 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 -17,6 % y del -5,0 % para Wegovy® y placebo, respectivamente

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

Figura 3-3 STEP 3 - Cambio promedio en el peso corporal (%) desde el inicio hasta la semana 68



Valores observados con respecto a los pacientes que asisten a cada visita programada y estimaciones con imputaciones múltiples (IM) de los pacientes que abandonaron el estudio y cuyos datos se recuperaron

STEP 4: Control del peso sostenido

En un ensayo doble ciego de retiro de 68 semanas, se incluyó a 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. Todos los pacientes seguían una dieta reducida en calorías y aumentaron su actividad física durante todo el ensayo. Todos los pacientes recibieron Wegovy® desde la semana 0 hasta la semana 20 (preinclusión). En la semana 20 (inicio), 803 pacientes que habían alcanzado la dosis de mantenimiento de Wegovy® fueron aleatorizados a continuar con Wegovy® o a cambiar al placebo por las 48 semanas restantes.

En la semana 0 (inicio del período de preinclusión), los pacientes tenían un IMC promedio de 38,4 kg/m^2, un peso corporal promedio de 107,2 kg y una edad promedio de 46 años. Al inicio (semana 20), los pacientes tenían un IMC promedio de 34,4 kg/m^2 y un peso corporal promedio de 96,1 kg. Hubo un 83,7 % de caucásicos/blancos, un 13,0 % de negros/afroamericanos y un 2,4% de asiáticos. Un total del 7,8 % eran hispanos o latinos. La mayoría de los pacientes presentaban al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Estas fueron, entre otras, prediabetes (46,8 %), hipertensión (37,1 %), dislipidemia (35,9 %), artrosis de rodilla o cadera (13,3 %), apnea obstructiva del sueño (11,7 %), asma/EPOC (11,5 %), hepatopatía (EHNA y ENA) (7,3 %) y SOP (3,9 %).

Los pacientes que habían alcanzado la dosis de mantenimiento de Wegovy® en la semana 20 (inicio) y continuaron el tratamiento con Wegovy® durante 48 semanas siguieron perdiendo peso y presentaron una reducción superior y clínicamente significativa del peso corporal, en comparación con los que cambiaron al placebo (ver Tabla 3-4 y la Figura 3-6). Por otro lado, en los pacientes que cambiaron al placebo en la semana 20 (inicio), el peso corporal aumentó de forma constante desde la semana 20 hasta la semana 68. Sin embargo, el peso corporal promedio observado fue menor en la semana 68 que al inicio del período de preinclusión (semana 0) (ver Figura 3-6). Los pacientes tratados con Wegovy® desde la semana 0 (preinclusión) hasta la semana 68 (fin del tratamiento) lograron un cambio medio en el peso corporal del 17,4 %; el 87,8 % de los pacientes logró una pérdida de peso de ≥5 %; el 78,0 %, de ≥10 %, el 62,2 %, de ≥15 %, y el 38,6 %, de ≥20 %.

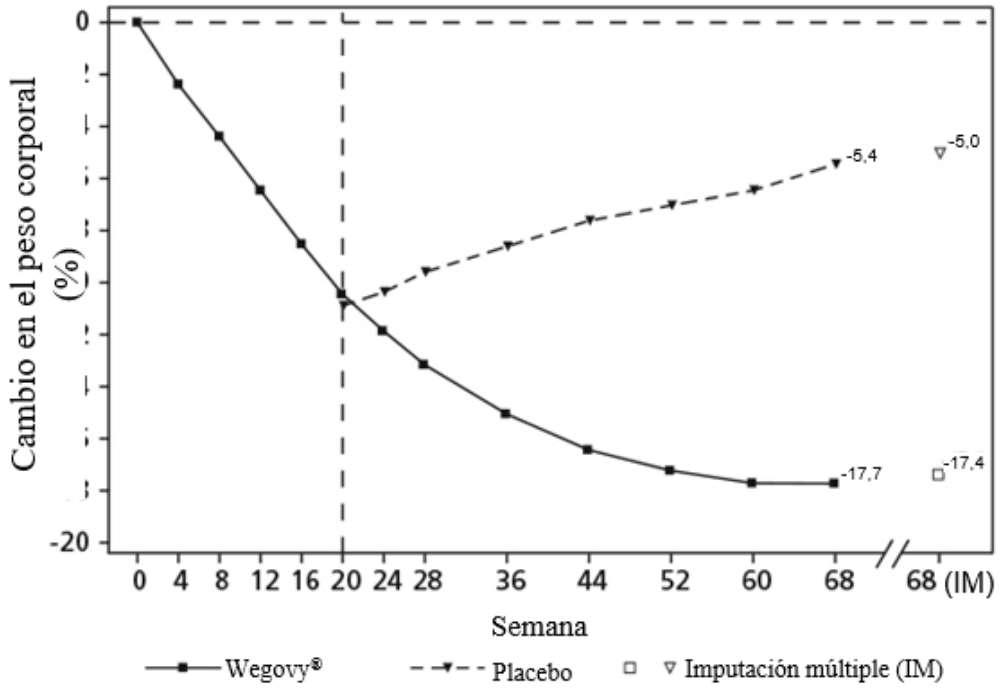
Tabla 3-2 Resultados del período del ensayo aleatorizado de 48 semanas (semana 20 a semana 68) que comparó Wegovy® con placebo en pacientes con obesidad, o con sobrepeso y al menos una comorbilidad relacionada con el peso (STEP 4)

	Wegovy®	Placebo
Grupo completo de análisis (N)	535	268
Peso corporal		
Inicio[1] (kg)	96,5	95,4
Cambio (%) con respecto al inicio[1,2,3]	-7,9	6,9
Diferencia (%) con respecto al placebo[2] [IC del 95 %]	-14,8 [-16,0; -13,5]*	-
Cambio (kg) con respecto al inicio[1]	-7,1	6,1
Diferencia (kg) con respecto al placebo[2] [IC del 95 %]	-13,2 [-14,3; -12,0]	-
Circunferencia de la cintura (cm)		
Inicio[1]	105,5	104,7
Cambio con respecto al inicio[1,2]	-6.4	3,3
Diferencia con respecto al placebo[2] [IC del 95 %]	-9,7 [-10,9; -8,5]*	-

[*] p<0,0001 (bilateral no ajustado) para superioridad, [1]Inicio = semana 20
[2] Estimado mediante un modelo ANCOVA en el cual se utilizó imputación múltiple basada en todos los datos, independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o el inicio de otros medicamentos contra la obesidad o la realización de cirugía bariátrica.

[3] Durante el ensayo, el tratamiento aleatorizado se interrumpió de forma permanente en el 5,8 % y el 11,6 % de los pacientes aleatorizados a Wegovy® 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 -8,1 % y del 6,5 % para Wegovy® y placebo, respectivamente.

Figura 3-4 STEP 4 - Cambio promedio en el peso corporal (%) desde la semana 0 hasta la semana 68



Valores observados con respecto a los pacientes que asisten a cada visita programada y estimaciones con imputaciones múltiples (IM) de los pacientes que abandonaron el estudio y cuyos datos se recuperaron

3.1.2 Peso corporal

En todos los ensayos (STEP 1-4), el tratamiento con Wegovy® demostró una pérdida de peso clínicamente significativa, estadísticamente superior y sostenida, en comparación con el placebo en pacientes con obesidad o sobrepeso. La reducción del peso corporal se produjo independientemente de la presencia de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos o diarrea.

3.1.3 Factores de riesgo cardiovascular
Wegovy® redujo la circunferencia de cintura, la presión arterial sistólica y la PCR, y mejoró el perfil lipídico en comparación con el placebo.

3.1.3.1 Lípidos
Wegovy® mejoró el colesterol total en un -0,9 % a -5,9 %, el colesterol HDL en un 0,3 % a 3,8 % del colesterol LDL en un 0,4 % a -7,1 % y los triglicéridos en un -17,8 % a -15,8 %, después de 68 semanas de tratamiento.

3.1.3.2 Presión arterial
Wegovy® redujo la presión arterial sistólica y diastólica en 3,4 mmHg a 5,1 mmHg y 0,7 mmHg a 2,4 mmHg, respectivamente, después de 68 semanas de tratamiento.

3.1.3.3 Circunferencia de cintura
Wegovy® redujo la circunferencia de cintura en 4,9 cm a 9,4 cm después de 68 semanas de tratamiento.

3.1.3.4 Proteína C reactiva (PCR)
Wegovy® redujo la PCR (marcador de inflamación sistémica) en un 38,7 % al 47,6 % después de 68 semanas de tratamiento.

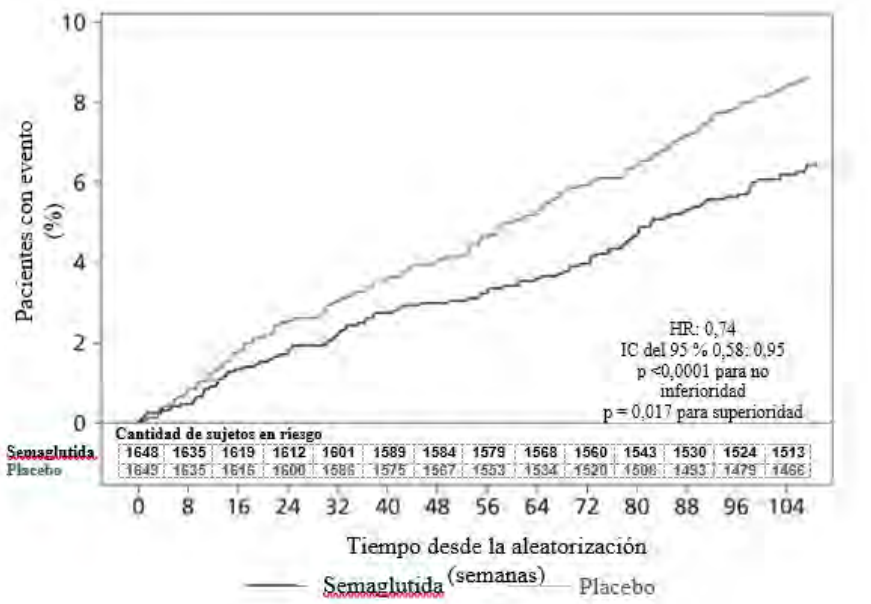
3.1.3.5 Resultados cardiovasculares

En el ensayo SUSTAIN 6, se aleatorizaron 3.297 pacientes con diabetes tipo 2 y con alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares a recibir 0,5 mg o 1 mg s.c. de semaglutida o de placebo una vez a la semana, además del tratamiento de referencia. La duración del tratamiento fue de 104 semanas. La edad promedio fue de 65 años, y el IMC promedio fue de 33 kg/m^2.

El criterio de valoración primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento adverso cardiovascular mayor (EACM): muerte cardiovascular, infarto del miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. El criterio de valoración secundario fue el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de un resultado cardiovascular compuesto ampliado, definido como EACM, revascularización (coronaria y periférica), angina inestable que requirió hospitalización u hospitalización por insuficiencia cardíaca. El número total del componente primario del criterio de valoración EACM fue de 254, cifra que incluye 108 (6,6 %) con semaglutida y 146 (8,9 %) con placebo.

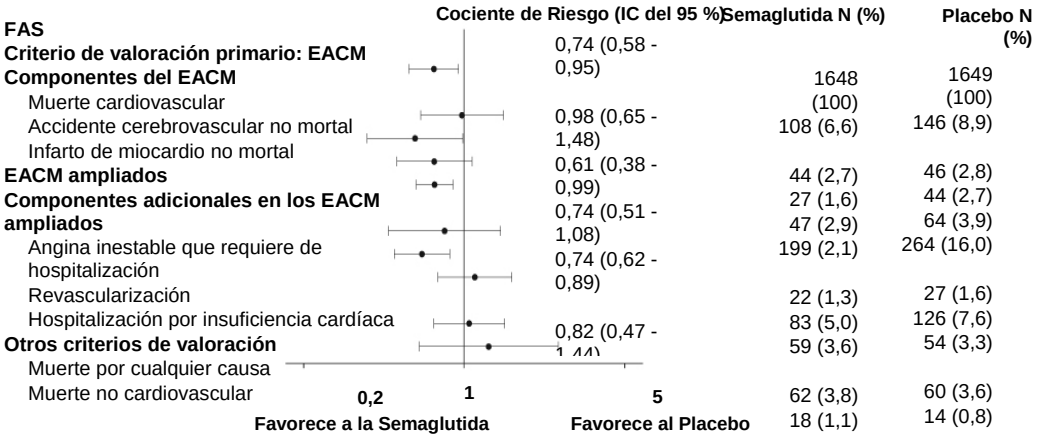
El tratamiento con semaglutida redujo la tasa de EACM frente al placebo, con una reducción del riesgo del 26 %, HR 0,74, [0,58, 0,95] [IC del 95 %]. Esto se debió principalmente a una disminución significativa (del 39 %) de la tasa de accidentes cerebrovasculares no mortales y a una disminución no significativa (del 26 %) del infarto de miocardio no mortal, sin diferencias en la muerte cardiovascular (ver Figura 3-7)

Figura 3-5 Diagrama de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera aparición del criterio de valoración compuesto: Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no moral (SUSTAIN 6)



La semaglutida también redujo significativamente el riesgo de un compuesto de revascularización coronaria o periférica. Consulte la Figura 3-8 para conocer los resultados sobre los criterios de valoración cardiovasculares primarios y secundarios.

Figura 3-6 Diagrama de bosque: análisis de los tipos individuales de eventos cardiovasculares (SUSTAIN 6)



WPM:CCDS_Forest_PLot_SUS_UNNJ_2020-09-22

3.1.4 Control glucémico

El tratamiento con Wegovy® mejoró significativamente los parámetros glucémicos en pacientes con y sin diabetes tipo 2 (Tabla 2).
Wegovy® mejoró el control glucémico mediante una reducción sostenida de la HbA_{1c} y los niveles de glucosa plasmática en ayunas (GPA). La reducción de la HbA_{1c} fue del 1,2 %, y la reducción de la GPA fue del 2,0 mmol/l.

En STEP 2, el 78,5 % de los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con Wegovy® alcanzó una HbA_{1c} <7 % en comparación con el 26,5 % con placebo. Un total del 67,5 % de los pacientes tratados con Wegovy® alcanzaron una HbA_{1c} ≤6,5 % en comparación con el 15,5 % con placebo.

En STEP 1 y 3, entre los pacientes con prediabetes al inicio, más pacientes tratados con Wegovy® habían alcanzado el estado normoglicémico en comparación con los pacientes tratados con el placebo (STEP 1: 84,1 %, frente al 47,8 %; STEP 3: 89,5 %, frente al 55,0 %).

3.1.5 Medicamentos concomitantes

En pacientes con obesidad o sobrepeso, pero sin diabetes (STEP 1), aproximadamente 1/3 de los pacientes recibieron medicación antihipertensiva entre el inicio y la semana 68, el 33,2 % con Wegovy® y el 35,3 % con el placebo. De estos, la proporción de pacientes que disminuyeron o dejaron de tomar los medicamentos antihipertensivos en la semana 68 fue mayor con Wegovy® (34 %) que con el placebo (16 %). Además, a una menor proporción de pacientes se les aumentó la medicación antihipertensiva con Wegovy® (12 %), en comparación con el placebo (22 %).

En pacientes con obesidad o sobrepeso y diabetes tipo 2, aproximadamente 9/10 de los pacientes recibieron medicación antidiabética oral entre el inicio y la semana 68: el 94,9 % con Wegovy® y el 95,3 % con el placebo. De estos, la proporción de sujetos a los que se les disminuyó la medicación en la semana 68 fue mayor con Wegovy® (27,1 %) que en el caso de los que recibían el placebo (6,8 %). Además, a una menor proporción de sujetos se les aumentó la medicación antidiabética oral con Wegovy® (4,6 %), en comparación con el placebo (23,0 %).

3.1.6 Resultados informados por el paciente

Respuesta de funcionamiento físico

Wegovy® mostró una mejoría estadísticamente significativa (Tabla 3-5) de las puntuaciones de funcionamiento físico, y más pacientes tratados con Wegovy® lograron una mejoría clínicamente significativa en comparación con el placebo (Tabla 3-5). El funcionamiento físico se evaluó utilizando tanto el cuestionario genérico de calidad de vida relacionada con la salud, en su versión abreviada, aguda (SF-36v2), como el cuestionario específico de obesidad Efecto del peso en la calidad de vida, versión abreviada para ensayos clínicos (IWQOL-Lite-CT).

Tabla 3-3 Resultados sobre el funcionamiento físico en STEP 1-2

	STEP 1		STEP 2	
	Wegovy®	Placebo	Wegovy®	Placebo
Funcionamiento físico de SF-36v2[1]				
Valor inicial	51,0	50,8	49,2	49,6
Cambio con respecto al inicio	2,2	0,4	2,5	1,0
Diferencia con respecto al placebo [IC del 95 %]	1,8 [1,2; 2,4]*	-	1,5 [0,4; 2,6]*	-
Pacientes (%) que lograron una mejoría clínicamente significativa[2,4]	39,8	24,1	41,0	27,3
Funcionamiento físico según el IWQOL-Lite-CT				
Valor inicial	65,4	64,0	67,1	69,2
Cambio con respecto al inicio	14,7	5,3	10,1	5,3
Diferencia con respecto al placebo [IC del 95 %]	9,4 [7,5; 11,4]*	-	4,8 [1,8; 7,9]	-
Pacientes (%) que lograron una mejoría clínicamente significativa[3,4]	51,8	28,3	39,6	29,5

[*] p <0,0001 (bilateral no ajustado) para superioridad
[1] Puntuación basada en normas
[2] Cambio en la puntuación basada en normas ≥3,7
[3]Cambio en la puntuación ≥14,6
[4]Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que el análisis principal.

Otros resultados informados por el paciente

Los efectos beneficiosos de Wegovy® frente al placebo se demostraron en STEP 1 y 2 en todas las puntuaciones adicionales del cuestionario genérico de calidad de vida relacionada con la salud SF-36v2 (de roles-física, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, de roles-emocional, salud mental, resumen de componentes físicos y resumen de componentes mentales), excepto por el área relativa a roles-emocional en STEP 2. Los efectos beneficiosos de Wegovy® frente al placebo también se demostraron en STEP 1 y 2 en todas las puntuaciones adicionales del cuestionario específico sobre la obesidad IWQOL-Lite-CT (físico, psicosocial y total).

3.1.7 Datos clínicos de eficacia y seguridad

3.1.7.1 Control glucémico

STEP 1: Resultados sobre los factores glucémicos

	Wegovy®	Placebo
Grupo completo de análisis (N)	1306	655
Factores glucémicos		
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Valor inicial	38,9	39,0
Cambio con respecto al inicio[1,2]	−4,9	−1,7
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	−3,2 [−3,5; −2,9]	-
GPA (mg/dl)		
Valor inicial	95,4	94,7
Cambio con respecto al inicio[1]	−8,4	−0,5
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	−7,9 [−9,0; −6,7]	-

[1] Estimado mediante un modelo ANCOVA en el cual se utilizó imputación múltiple basada en todos los datos, independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o el inicio de otros medicamentos contra la obesidad o la realización de 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 Wegovy® y a 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 del -2,4 % para Wegovy® y placebo, respectivamente.

STEP 2: Resultados sobre los factores glucémicos

	Wegovy®	Placebo
Grupo completo de análisis (N)	404	403
Factores glucémicos		
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Valor inicial	65,3	65,3
Cambio con respecto al inicio[1,2]	-17,5	-4,1

Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-13,5 [-15,5; -11,4]*	-
GPA (mg/dl)		
Valor inicial	152,7	157,9
Cambio con respecto al inicio[1]	-38,0	-1,4
Diferencia con respecto al placebo[1] [IC del 95 %]	-36,6 [-43,2; -30,0]	-

* p<0,0001 (bilateral no ajustado) para superioridad, [1] Estimado mediante un modelo ANCOVA en el cual se utilizó imputación múltiple basada en todos los datos, independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o el inicio de otros medicamentos contra la obesidad o la realización de 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 Wegovy® y a 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 -10,6 % y del -3,1 % para Wegovy® y a placebo, respectivamente.
[3] Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que el análisis principal.

3.2 Datos farmacodinámicos

3.2.1 Distribución de pérdida de peso

En un subestudio de STEP 1 (N = 140), se midió la composición corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Los resultados de la evaluación por DEXA mostraron que el tratamiento con Wegovy® trajo aparejada una mayor reducción de la masa grasa que de la masa corporal magra, lo que condujo a una mejor composición corporal, en comparación con el placebo, después de 68 semanas. Además, esta reducción de la masa grasa total trajo aparejada una reducción de la grasa visceral. Estos resultados indican que la mayor parte de la pérdida de peso total fue atribuible a una reducción del tejido graso, incluida la grasa visceral.

3.2.2 Apetito, consumo de energía y elección de alimento

Wegovy® reduce el apetito aumentando la sensación de plenitud y saciedad, al tiempo que reduce el hambre y el posible consumo de alimentos. Después de 20 semanas de administración de la dosis, el consumo de energía durante una comida a libre demanda fue un 35 % menor con Wegovy® que con el placebo. Esto se vio respaldado por un mejor control de la ingesta, menos ansias por comer (alimentos lácteos y salados), un menor deseo de alimentos dulces y una preferencia relativamente menor por alimentos ricos en grasas.

3.2.3 Electrofisiología cardíaca (QTc)

El efecto de la semaglutida sobre la repolarización cardíaca se evaluó en un estudio exhaustivo sobre el intervalo QTc. La semaglutida no prolongó los intervalos QTc con dosis de hasta 1,5 mg en estado estacionario.

La exposición a semaglutida en sujetos con sobrepeso u obesidad tratados con Wegovy® es comparable a la exposición evaluada en el estudio QTc de semaglutida en voluntarios sanos.

3.3 Datos farmacocinéticos

En comparación con el GLP-1 nativo, la semaglutida tiene una semivida prolongada de alrededor de 1 semana, lo que la hace adecuada para la administración subcutánea una vez por semana. El mecanismo principal de la prolongación es la unión a la albúmina, lo que reduce la depuración renal y la protección contra la degradación metabólica. Además, la semaglutida está estabilizada contra la degradación causada por la enzima DPP-4.

3.3.1 Absorción

La concentración promedio de semaglutida en estado estacionario tras la administración s.c. de Wegovy® 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). La exposición a la semaglutida en estado estacionario aumentó de forma proporcional a la dosis con dosis de hasta 2,4 mg una vez a la semana.

Se logró una exposición similar con la administración subcutánea de semaglutida en el abdomen, el muslo o el brazo. La biodisponibilidad absoluta de la semaglutida fue del 89 %.

3.3.2 Distribución

La media del volumen de distribución de la semaglutida después de la administración s.c. a pacientes con sobrepeso u obesidad es de aproximadamente 12,4 l. La semaglutida se unió ampliamente a la albúmina plasmática (>99 %).

3.3.3 Metabolismo/biotransformación

La semaglutida es metabolizada por escisión proteolítica de la estructura peptídica y por beta-oxidación secuencial de la cadena de ácidos grasos.

3.3.4 Eliminación/excreción

La semaglutida tiene propiedades farmacocinéticas compatibles con la administración una vez a la semana, con una semivida de eliminación de aproximadamente 1 semana. Las principales vías de excreción del material relacionado con la semaglutida son la orina y las heces. Aproximadamente, el 3 % de la dosis se excretó como semaglutida intacta en la orina.

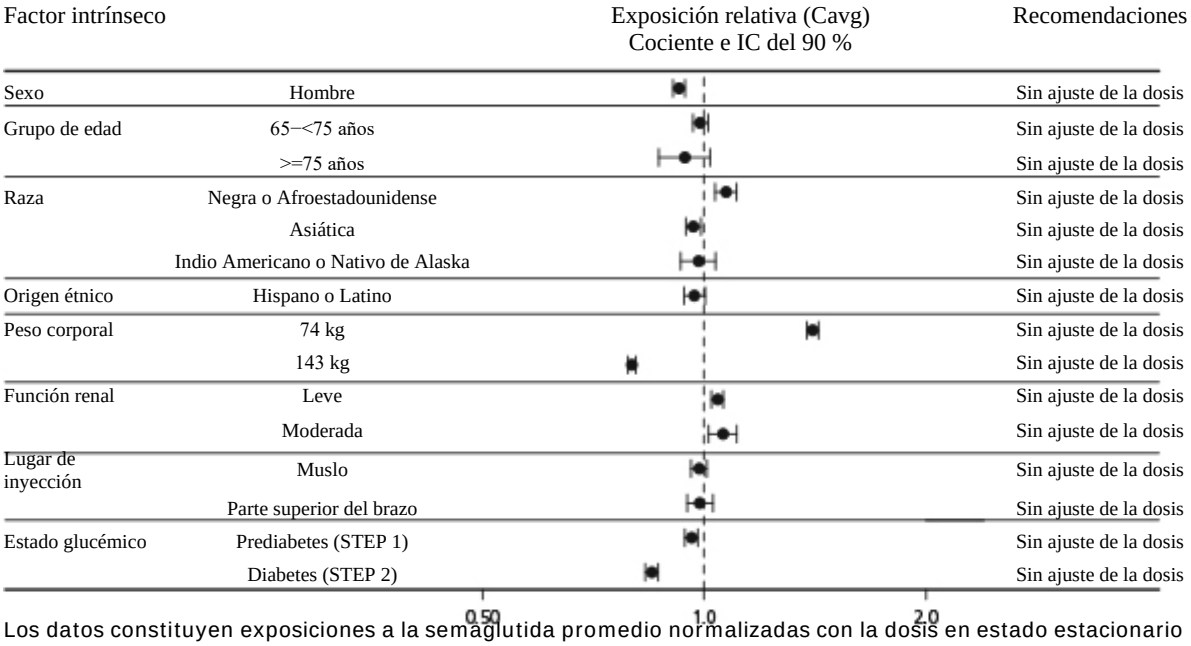
La depuración de la semaglutida en pacientes con sobrepeso (IMC ≥27 kg/m^2 a <30 kg/m^2) u obesidad (IMC ≥30 k kg/m^2) fue de aproximadamente 0,05 l/h. Con una semivida de eliminación de aproximadamente 1 semana, la semaglutida puede estar presente en la circulación durante, aproximadamente, 7 semanas después de la última dosis de 2,4 mg.

3.3.5 Población especial

Según un análisis farmacocinético poblacional, la edad, el sexo, la raza, el origen étnico y la insuficiencia renal no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la

farmacocinética de la semaglutida. La exposición a semaglutida disminuye con un aumento del peso corporal. Sin embargo, 2,4 mg de semaglutida proporcionan una exposición sistémica adecuada en el intervalo de peso corporal de 54,4 a 245,6 kg evaluada en los estudios clínicos. Los efectos de los factores intrínsecos sobre la farmacocinética de la semaglutida se muestran en la Figura 3-9.

Figura 3-7 Impacto de los factores intrínsecos sobre la exposición a la semaglutida



Los datos constituyen exposiciones a la semaglutida promedio normalizadas con la dosis en estado estacionario en relación con el perfil de un sujeto de referencia (mujer blanca, origen no hispano ni latino, estado normoglicémico [STEP 1], de 18 a <65 años de edad, con un peso corporal de 110 kg y función renal normal, que se inyectó en el abdomen). Las categorías de prueba de peso corporal (74 y 143 kg) representan los percentiles 5 % y 95 % en el conjunto de datos.
WPM: NN9536_Semaglutida_O_CCDS_Intrinsic_facto_UNNJ_2020-09-22

Edad:
La edad no tuvo efectos sobre la farmacocinética de la semaglutida según los datos de ensayos de fase 3 que incluyeron a pacientes de 18 a 86 años.

Sexo:
El sexo no afectó de ningún modo la farmacocinética de la semaglutida.

Raza:
La raza (blanca, negra o afroamericana, asiática) no afectó de ningún modo la farmacocinética de la semaglutida.

Origen étnico
El origen étnico (hispano o latino) no afectó de ningún modo la farmacocinética de la semaglutida.

Peso corporal
El peso corporal afectó la exposición a la semaglutida. Un mayor peso corporal se asoció a una menor exposición. La dosis semanal de 2,4 mg de semaglutida ofreció exposiciones sistémicas adecuadas sobre el intervalo de peso corporal de 54,4 a 245,6 kg, cuya respuesta a la exposición se evaluó en los estudios clínicos.

Insuficiencia renal
La insuficiencia renal no afectó la farmacocinética de la semaglutida de manera clínicamente relevante. Esto se demostró con una dosis única de 0,5 mg de semaglutida en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal (leve, moderada, grave o sujetos con diálisis) en comparación con sujetos con una función renal normal. Esto también se demostró en sujetos 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 ensayos de fase 3a.

Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática no afectó en absoluto la exposición a la semaglutida. La farmacocinética de la semaglutida se evaluó en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática (leve, moderada, grave), en comparación con sujetos con función hepática normal, en un estudio con dosis únicas de 0,5 mg de semaglutida.

Pacientes pediátricos
La semaglutida no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

3.4 Mecanismo de acción

La semaglutida es un análogo del GLP-1 con homología secuencial del 94 % respecto del GLP-1 humano. La semaglutida actúa como un agonista del receptor del GLP-1, que se une de modo selectivo al receptor del GLP-1, el objetivo del GLP-1 nativo, y lo activa.

El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y la ingesta calórica, y los receptores del GLP-1 están presentes en varias regiones del cerebro implicadas en la regulación del apetito.

Los estudios clínicos muestran que la semaglutida reduce el consumo de energía, aumenta la sensación de saciedad, plenitud y control de la alimentación, y reduce la sensación de hambre y la frecuencia y la intensidad de las ansias por comer.

Los estudios en animales muestran que la semaglutida actúa en el cerebro a través del receptor del GLP-1. La semaglutida tiene efectos directos sobre las regiones del cerebro implicadas en la regulación homeostática de la ingesta de alimentos en el hipotálamo y el tronco encefálico. La semaglutida afecta el sistema de recompensa hedónica a través de efectos directos e indirectos en regiones cerebrales como el tabique, el tálamo y la amígdala. La semaglutida ha mostrado un efecto que cambia la ingesta de alimentos en animales: la aleja de los alimentos con alto contenido de grasas y los alimentos dulces más gratificantes.

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

Además, en estudios clínicos, la semaglutida ha demostrado reducir la glucosa en sangre a través de un mecanismo que estimula la secreción de insulina y reduce la secreción de glucagón, ambos de manera dependiente de la glucosa. El mecanismo de disminución de la glucosa en sangre también implica una demora menor del vaciado gástrico al comienzo de la fase posprandial. Durante la hipoglicemia, la semaglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta la secreción de glucagón.

Además, estudios en animales demostraron que la semaglutida atenuó el desarrollo de aterosclerosis y que ejerció una acción antiinflamatoria en el aparato cardiovascular.

4. Información de Seguridad

4.1 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ingrediente farmacéutico activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 1.2.2.
Pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos graves (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar).

4.2 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 4 ensayos de fase 3a, 2.650 pacientes fueron expuestos a *Wegovy®*. La duración de los ensayos fue de 68 semanas. De forma similar a otros agonistas del receptor del GLP-1, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, como náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4-1 enumera las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de fase 3a. Las frecuencias se basan en un conjunto de ensayos de fase 3a.

Las reacciones adversas asociadas a *Wegovy®* se indican por órgano o sistema corporal y frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); infrecuentes (≥1/10.000 a <1/1.000); muy infrecuentes (<1/10.000).

Tabla 4-4 Reacciones adversas de estudios de fase 3 controlados

MedDRA por órganos y sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	**No conocida**

Trastornos del sistema inmunitario				Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglicemia en pacientes con diabetes tipo 2[a]			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza[b]	Mareos[b]			
Trastornos oculares		Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2[a]			
Trastornos cardíacos			**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 de reflujo gastroesofágico[b] Dispepsia[b] Eructos[b] Flatulencia[b] Distensión abdominal[b]	Pancreatitis aguda[a]		**Obstrucción intestinal[d]**
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis[a]			
Trastornos de la piel y subcutáneos:		Caída del cabello[a]		**Angioedema**	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Fatiga[b,c]	Reacciones en la zona de la inyección[c]			
Investigaciones			Aumento de la amilasa[c] Aumento de la lipasa[c]		

[a)] Consulte la descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación
[b)] Se observa principalmente en el período de aumento gradual de la dosis
[c)] Términos preferidos agrupados
[d)] Basado en informes poscomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas gastrointestinales
Los eventos se notificaron con mayor frecuencia durante el aumento gradual de la dosis. Durante 68 semanas, se produjeron náuseas en un 43,9 % de los pacientes cuando recibieron tratamiento con Wegovy® (16,1 % para el placebo), diarrea en un 29,7 % (15,9 % para el placebo) y vómitos en un 24,5 % (6,3 % para el placebo). La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración. Se produjo estreñimiento en el 24,2 % de los pacientes tratados con Wegovy® (11,1 % para el placebo) y fue de intensidad leve a moderada y de mayor duración. **En los pacientes tratados con semaglutida, la duración media 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 ml/min/1,73 m²) pueden presentar más efectos gastrointestinales cuando reciben tratamiento con semaglutida.

Los eventos gastrointestinales provocaron la suspensión del tratamiento en el 4,3 % de los pacientes.

Pancreatitis aguda
La frecuencia de casos validados o confirmados de pancreatitis aguda informados en ensayos clínicos de fase 3a fue del 0,2 % para Wegovy® y del <0,1 % para el placebo, respectivamente.

Enfermedad aguda de cálculos biliares/colelitiasis
Se notificó colelitiasis en el 1,6 % y causa de colecistitis en el 0,6 % de los pacientes tratados con Wegovy®.

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

Aumento de la frecuencia cardíaca
En los ensayos de fase 3a, se observó un aumento de la media de 3 latidos por minuto (lpm), a partir de una media inicial de 72 lpm en pacientes tratados con Wegovy®.

Inmunogenicidad
De manera congruente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las especialidades medicinales que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos luego del tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con resultados positivos de anticuerpos contra la semaglutida en todos los puntos cronológicos posteriores al inicio fue baja (2,9 %), y ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes de la semaglutida ni anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno al final del ensayo. **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.**

Pacientes con diabetes tipo 2

Hipoglicemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2
En STEP 2, se observó hipoglicemia clínicamente significativa en el 6,2 % (0,1 eventos/año-paciente) de los sujetos tratados con *Wegovy®*, en comparación con el 2,5 % (0,03 eventos/año-paciente) de los sujetos tratados con el placebo. Un episodio (0,2 % de los sujetos, 0,002 eventos/año-paciente) se notificó como grave. El riesgo de hipoglicemia aumentó cuando *Wegovy®* se utilizó con una sulfonilurea.

Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2
En STEP 2 se observaron pocos episodios de retinopatía diabética (4,0 % frente a 2,7 % de los pacientes tratados con Wegovy® frente al placebo, respectivamente).

4.3 Advertencias y precauciones de uso

Efectos gastrointestinales
El uso de agonistas del receptor del GLP-1 puede asociarse a reacciones adversas gastrointestinales capaces de causar deshidratación, lo que en casos raros puede provocar un deterioro del funcionamiento renal. Se debe asesorar a los pacientes sobre el posible riesgo de deshidratación en relación con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la hipovolemia.

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. Si se sospecha de una pancreatitis, se debe interrumpir la administración de *Wegovy*®; si se confirma, no se debe reiniciar la administración *Wegovy*®. Se debe ~~tener~~ **extremar la** precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en las enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Poblaciones no estudiadas
~~No hay experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA). Existe escasa experiencia en pacientes de 75 años o más.~~
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**
- **Con insuficiencia hepática grave**
- **No hay experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA). Existe escasa experiencia en pacientes de 75 años o más.**

Existe una experiencia limitada con Wegovy en pacientes:

- **De 75 años o más**
- **Con insuficiencia hepática leve o moderada**
- **Con enfermedad inflamatoria intestinal**
- **Con gastroparesia diabética.**

Usar con precaución en estos pacientes.

Efecto en la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria
Wegovy® influye de modo insignificante o nulo sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el período de aumento gradual de la dosis. Si se sufren mareos,

se debe conducir u operar maquinaria con precaución.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2
Cuando se usa *Wegovy*® en combinación con sulfonilureas o insulina, se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglicemia mientras conducen vehículos u operan máquinas.

Pacientes con diabetes tipo 2
Wegovy® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes.
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.

Hipoglicemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2
Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglicemia. Es posible que los pacientes tratados con *Wegovy*® en combinación con una sulfonilurea o con insulina tengan un mayor riesgo de hipoglicemia. El riesgo de hipoglicemia puede reducirse disminuyendo la dosis de la sulfonilurea o de la insulina al iniciar el tratamiento con los agonistas del receptor del GLP-1.

No se ha evaluado la adición de *Wegovy*® en pacientes tratados con insulina.

Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2
La mejoría rápida del control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe controlar a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar el empeoramiento y se los debe tratar de acuerdo con las pautas clínicas locales. **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.**

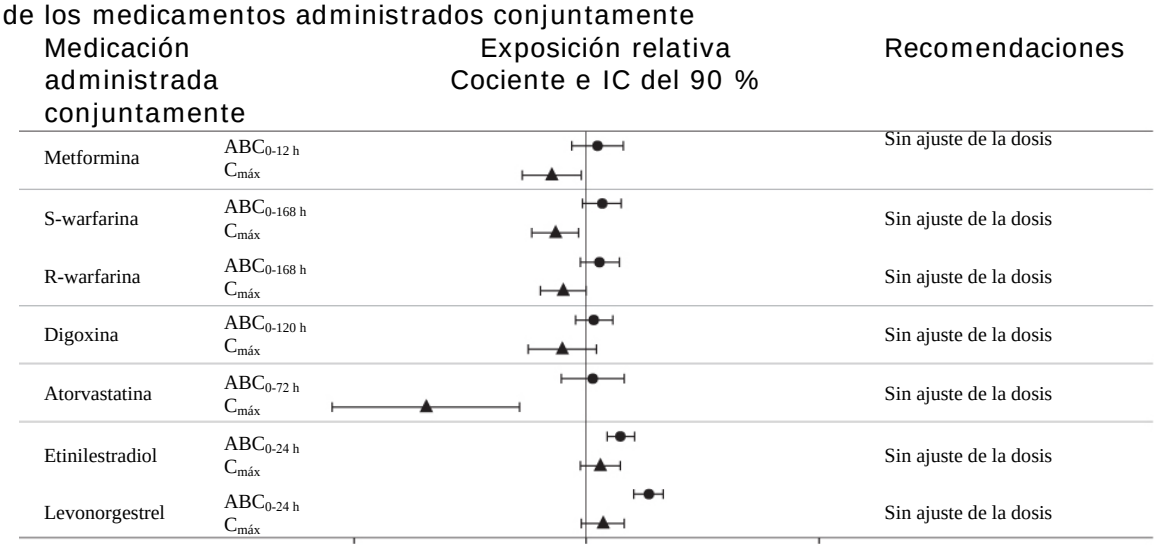
~~*Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2*~~
~~Cuando se usa *Wegovy*® en combinación con sulfonilureas o insulina, se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglicemia mientras conducen vehículos u operan máquinas.~~

Comportamiento e ideación suicidas
En ensayos clínicos con otros productos para el control de peso se han informado comportamientos e ideas suicidas.
Supervise a los pacientes tratados con WEGOVY para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta. Suspenda WEGOVY en pacientes que experimenten pensamientos o comportamientos suicidas.
Evite WEGOVY en pacientes con antecedentes de intentos de suicidio o ideación suicida activa.

4.4 Interacción con otras especialidades medicinales y otras formas de interacción
Estudios *in vitro* han demostrado que la semaglutida tiene un potencial muy bajo para inhibir o inducir las enzimas derivadas del CYP y para inhibir los transportadores de fármacos.

Al igual que con otros agonistas del receptor del GLP-1, la semaglutida puede retrasar el vaciado gástrico y tendría la capacidad de influir en la absorción de especialidades medicinales orales administradas de forma concomitante. No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la tasa de vaciamiento gástrico con 2,4 mg de semaglutida. En estudios de farmacología clínica en los que se evaluó el efecto de 1,0 mg de semaglutida sobre la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante en estado estacionario, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con la semaglutida (Figura 11) en función de los medicamentos evaluados. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante con la semaglutida.

Figura 4-8 (Diagrama de bosque) - Impacto de la semaglutida en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente



Exposición relativa en términos de ABC y $C_{máx}$ para cada medicamento cuando se administra con semaglutida en comparación con la administración sin semaglutida. La metformina y el fármaco anticonceptivo oral (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en estado estacionario. Se evaluaron la warfarina (S-warfarina/R-warfarina), la digoxina y la atorvastatina después de una dosis única.
Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. $C_{máx}$: concentración máxima. IC: intervalo de confianza
WPM: NN9536_Semaglutida_O_CCDS_Diagrama de_Bosque_PK_UNNJ_2020-09-22

Paracetamol
Semaglutida retrasa la velocidad de vaciamiento gástrico tal como determinó la farmacocinética de paracetamol durante una prueba de comida estándar. El AUC_{0-60} 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 ($AUC_{0-5\ h}$) 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 la semaglutida disminuya la efectividad de los anticonceptivos orales, ya que esta no modificó en grado clínicamente relevante la exposición general al etinilestradiol y al levonorgestrel cuando una especialidad medicinal de anticonceptivos combinados (0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel) se administró de forma concomitante con la semaglutida. No se vio afectada la exposición al etinilestradiol; se observó un aumento del 20 % en la exposición al levonorgestrel en estado estacionario. La Cmáx no se vio afectada por ninguno de los compuestos.

Atorvastatina
La semaglutida no modificó la exposición general a la atorvastatina tras la administración de dosis únicas de atorvastatina (40 mg). La Cmáx de la atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante.

Digoxina
La semaglutida no modificó la exposición general a la digoxina, ni la Cmáx de esta, tras la administración de una dosis única de digoxina (0,5 mg).

Metformina
La semaglutida no modificó la exposición general ni la Cmáx de la metformina tras la administración de dosis de 500 mg dos veces al día, durante 3,5 días.

Warfarina
La semaglutida no cambió la exposición general ni la Cmáx de la R y la S warfarina después de una dosis única de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de la warfarina, según lo medido por el cociente internacional normalizado, no se vieron afectados de manera clínicamente relevante. **Sin embargo, se recomienda el control frecuente del índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) al iniciar el tratamiento con semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de la cumarina.**

4.5 Sobredosis
La sobredosis de semaglutida puede asociarse a trastornos gastrointestinales que podrían provocar deshidratación. En caso de sobredosis, se debe observar al paciente para detectar signos clínicos y se debe iniciar el tratamiento complementario adecuado.

4.6 Información sobre la fertilidad, el embarazo y la lactancia

Embarazo
Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver la sección 5). Se dispone de pocos datos sobre el uso de semaglutida en embarazadas. Por lo tanto, la semaglutida no se debe usar durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres con capacidad de concebir usen métodos anticonceptivos cuando reciban tratamiento con semaglutida. Si una paciente desea quedar embarazada, o en caso de un embarazo, se debe interrumpir la semaglutida. La semaglutida debe interrumpirse al menos 2 meses antes de un embarazo planificado, debido a su prolongada semivida (ver la sección 3.3).

Madres que amamantan/Lactancia
En ratas en período de lactancia, la semaglutida se excretó en la leche. No es posible excluir los riesgos para el lactante. La semaglutida no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad
Se desconoce el efecto de la semaglutida sobre la fertilidad en seres humanos. La semaglutida no afectó la fertilidad de las ratas macho. En las ratas hembra, se observó un aumento en la duración del celo y una ligera reducción del número de ovulaciones con dosis asociadas a pérdida de peso corporal materno.

5 Información de seguridad preclínica

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de las dosis repetidas o genotoxicidad.

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

En estudios de fertilidad en ratas, la semaglutida no afectó el desempeño de apareamiento ni la fertilidad masculina. En las ratas hembra, se observó un aumento en la duración del celo y una ligera reducción de los cuerpos lúteos (ovulaciones) con dosis asociadas a pérdida de peso corporal materno.

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas, la semaglutida provocó embriotoxicidad por debajo de las exposiciones clínicamente relevantes. La semaglutida provocó reducciones marcadas en el peso corporal materno y redujo la supervivencia y el crecimiento de los embriones. En los fetos se observaron malformaciones esqueléticas y viscerales importantes, como efectos en huesos largos, costillas, vértebras, cola, vasos sanguíneos y ventrículos cerebrales. Las evaluaciones mecanicistas indicaron que la embriotoxicidad implicó un deterioro mediado por el receptor del GLP-1 del suministro de nutrientes al embrión a través del saco vitelino de las ratas. Debido a las diferencias entre especies en lo referente a anatomía y función del saco vitelino, y a la falta de expresión del receptor del GLP-1 en el saco vitelino de los primates no humanos, se considera improbable que este mecanismo sea de relevancia para el ser humano.

En los estudios de toxicidad del desarrollo en conejos y en monos Cynomolgus, se observaron mayores pérdidas de la preñez y leves aumentos en la incidencia de anomalías fetales con las exposiciones clínicamente relevantes. Los hallazgos coincidieron con pérdidas de peso corporal materno marcadas de hasta el 16 %. Se desconoce si estos efectos están relacionados con la disminución del consumo de alimentos por parte de la madre como un efecto directo del GLP-1.

El crecimiento y el desarrollo posnatales se evaluaron en monos Cynomolgus. Los lactantes fueron ligeramente más pequeños en el momento del parto, pero se recuperaron durante el período de lactancia.

En ratas jóvenes, la semaglutida demoró la maduración sexual, tanto en machos como en hembras. Estos retrasos no afectaron la fertilidad ni la capacidad reproductiva de ambos sexos, ni la capacidad de las hembras de mantener la preñez.

6 Almacenamiento, manipulación y otra información

6.1. Vida útil

De acuerdo a lo indicado en el envase.

6.2 Condiciones de almacenamiento

Conservar en el refrigerador (entre 2 °C y 8 °C). Mantener alejado del elemento refrigerante.
Puede conservarse sin refrigeración durante un máximo de 28 días a una temperatura no superior a 30 °C
Conservar siempre ~~el lápiz~~ **la pluma** en la caja original para protegerla de la luz.
No congelar Wegovy® y no utilizar Wegovy® si se ha congelado.
Wegovy® debe protegerse del calor excesivo.

Después del uso: Deseche Wegovy® después de usarlo.

6.3 Incompatibilidades

Las sustancias agregadas a Wegovy® pueden causar degradación de la semaglutida. Wegovy® no debe mezclarse con otras especialidades medicinales, p. ej., líquidos de perfusión.

6.4 Presentación (acondicionamiento primario y secundario)

6.4.1 ~~Lápiz~~ **Pluma** FlexTouch®

El acondicionamiento primario contiene un cartucho de vidrio de 1,5 mL o 3 mL (vidrio tipo I) cerrado en un extremo con un émbolo de goma (tipo I/clorobutilo) y, en el otro extremo, con una tapa de aluminio con un disco de caucho (Tipo I/bromobutilo/isopreno) insertado.

El cartucho se ensambla en Un**a** ~~lápiz prellenado~~ **pluma precagada** de dosis múltiples descartable, hecho de polipropileno, polioximetileno, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno.

Hay cinco concentraciones ~~del lápiz~~ **de la pluma** Wegovy® FlexTouch®:
Wegovy® 0,25 mg/dosis de solución inyectable en ~~lápiz prellenado~~ **pluma precagada** administra 4 dosis de 0,25 mg. Est**a**~~e~~ ~~lápiz~~ **pluma** está diseñad**a**~~o~~ para utilizarse para el aumento escalonado de la dosis. ~~El lápiz~~ **La pluma** contiene 1,5 mL de solución.

Wegovy® 0,5 mg/dosis de solución inyectable en ~~lápiz prellenado~~ **pluma precagada** administra 4 dosis de 0,5 mg. Est**a**~~e~~ ~~lápiz~~ **pluma** está diseñad**a**~~o~~ para utilizarse para el aumento escalonado de la dosis. ~~El lápiz~~ **La pluma** contiene 1,5 mL de solución.

Wegovy® 1 mg/dosis inyectable en ~~lápiz prellenado~~ **pluma precargada** administra 4 dosis de 1 mg. Est**a**~~e~~ ~~lápiz~~ **pluma** se debe usar para el aumento escalonado de la dosis. ~~El lápiz~~ **La pluma** contiene 3 mL de solución.

Wegovy® 1,7 mg/dosis de solución inyectable en ~~lápiz prellenado~~ **pluma precargada** administra 4 dosis de 1,7 mg. Est**a**~~e~~ ~~lápiz~~ **pluma** se debe usar para el aumento escalonado de la dosis. ~~El lápiz~~ **La pluma** contiene 3,0 mL de solución.

Wegovy® 2,4 mg/dosis de solución inyectable en ~~lápiz prellenado~~ **pluma precargada** administra 4 dosis de 2,4 mg. Est**a**~~e~~ ~~lápiz~~ **pluma** está diseñad**a**~~e~~ para utilizarse como tratamiento de mantenimiento. ~~El lápiz~~ **La pluma** contiene 3,0 mL de solución.

Se incluyen agujas NovoFine® Plus en el envase de Wegovy® FlexTouch®. Presentaciones de:

Wegovy® 0,25 mg/dosis: **X** ~~1~~ ~~lápiz prellenado~~ **pluma precargada** y **X** ~~4~~ agujas NovoFine® Plus descartables
Wegovy® 0,5 mg/dosis: **X** ~~1~~ ~~lápiz prellenado~~ **pluma precargada** y **X** ~~4~~ agujas NovoFine® Plus descartables
Wegovy® 1,0 mg/dosis: **X** ~~1~~ ~~lápiz prellenado~~ **pluma precargada** y **X** ~~4~~ agujas NovoFine® Plus descartables
Wegovy® 1,7 mg/dosis: **X** ~~1~~ ~~lápiz prellenado~~ **pluma precargada** y **X** ~~4~~ agujas NovoFine® Plus descartables
Wegovy® 2,4 mg/dosis: **X** ~~1~~ ~~lápiz prellenado~~ **pluma precargada** y **X** ~~4~~ agujas NovoFine® Plus descartables

6.5 Precauciones para la eliminación

Se debe indicar a los pacientes que desechen la aguja hipodérmica de acuerdo con los requisitos locales, después de cada inyección, y que conserven ~~el lápiz~~ **la pluma** Wegovy® sin la aguja colocada.

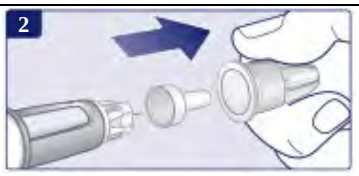
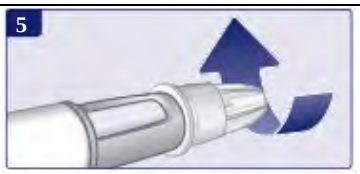
De esta forma, se puede evitar que las agujas se bloqueen, la contaminación, las infecciones, la pérdida de solución y la administración de dosis inexactas. Las agujas y otros materiales de desecho deben descartarse de acuerdo con los requisitos locales.

Después de la última dosis de Wegovy®, ~~el lápiz~~ **la pluma** debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

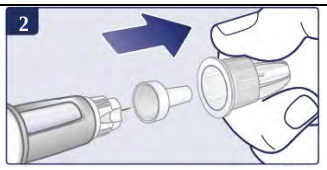
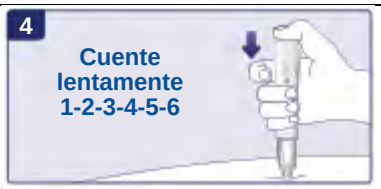
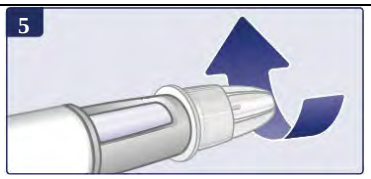
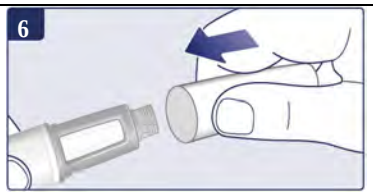
6.6 Otra información de manipulación
~~El lápiz~~ **La pluma** Wegovy® es para uso de una sola persona.

~~**Titular de la Autorización de Comercialización**~~
~~Novo Nordisk A/S~~
~~Novo Allé~~
~~2880 Bagsværd~~
~~Dinamarca~~
~~©202Novo Nordisk A/S~~

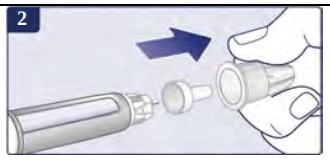
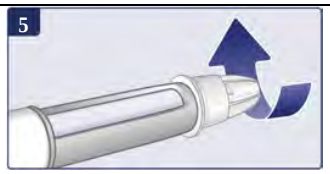
Instrucciones de uso 0,25 mg/dosis

Esta es una Guía rápida. Lea el folleto para obtener información importante antes de empezar a usar **la pluma** ~~el lápiz~~.	
Prepare **la pluma** ~~el lápiz~~.	
Compruebe el nombre y la dosis en la etiqueta **de la pluma** ~~del lápiz~~, para asegurarse de que contenga la dosis prescrita de Wegovy®. Asegúrese de que Wegovy® sea transparente e incoloro.	
Tome una aguja nueva Desprenda la lengüeta protectora. Empuje la aguja en sentido recto para instalarla en **la pluma** ~~el lápiz~~. Gire y apriete. La aguja está cubierta por dos tapas. Debe retirar ambas tapas.	
Selección de la dosis Gire el selector de dosis hasta que el contador de dosis se detenga y muestre 0.25 mg.	
Póngase la inyección	
Inserte la aguja en la piel. Presione y mantenga presionado el botón dosificador. Después de que el contador de dosis muestre 0, cuente lentamente hasta 6.	
Vuelva a colocar con cuidado la tapa exterior de la aguja y desenrosque la aguja. Deséchela según las instrucciones.	
Vuelva a colocar el capuchón **de la pluma** ~~del lápiz~~..	

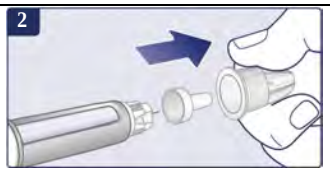
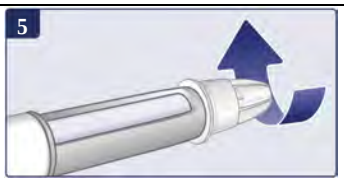
Instrucciones de uso – 0,5 mg/dosis

Esta es una Guía rápida. Lea el folleto para obtener información importante antes de empezar a usar **la pluma** ~~el lápiz~~.	
Prepare **la pluma** ~~el lápiz~~	
Compruebe el nombre y la dosis en la etiqueta **de la pluma** ~~del lápiz~~, para asegurarse de que contenga la dosis prescrita de Wegovy®. Asegúrese de que Wegovy® sea transparente e incoloro.	
Tome una aguja nueva Desprenda la lengüeta protectora. Empuje la aguja en sentido recto para instalarla en **la pluma** ~~el lápiz~~. Gire y apriete. La aguja está cubierta por dos tapas. Debe retirar ambas tapas.	
Selección de la dosis Gire el selector de dosis hasta que el contador de dosis se detenga y muestre 0.5 mg.	
Póngase la inyección	
Inserte la aguja en la piel. Presione y mantenga presionado el botón dosificador. Después de que el contador de dosis muestre 0, cuente lentamente hasta 6.	
Vuelva a colocar con cuidado la tapa exterior de la aguja y desenrosque la aguja. Deséchela según las instrucciones.	
Vuelva a colocar el capuchón **de** **la pluma** ~~del lápiz~~.	

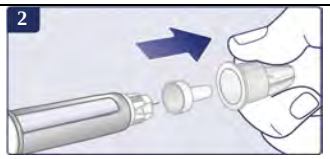
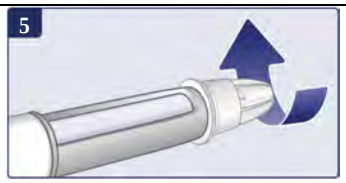
Instrucciones de uso– 1,0 mg/dosis

Esta es una Guía rápida. Lea el folleto para obtener información importante antes de empezar a usar **la pluma** ~~el lápiz~~.	
Prepare **la pluma** ~~el lápiz~~	
Compruebe el nombre y la dosis en la etiqueta **de la pluma** ~~del lápiz~~, para asegurarse de que contenga la dosis prescrita de Wegovy®. Asegúrese de que Wegovy® sea transparente e incoloro.	
Tome una aguja nueva Desprenda la lengüeta protectora. Empuje la aguja en sentido recto para instalarla en **la pluma** ~~el lápiz~~. Gire y apriete. La aguja está cubierta por dos tapas. Debe retirar ambas tapas.	
Selección de la dosis Gire el selector de dosis hasta que el contador de dosis se detenga y muestre 1 mg.	
Póngase la inyección	
Inserte la aguja en la piel. Presione y mantenga presionado el botón dosificador. Después de que el contador de dosis muestre 0, cuente lentamente hasta 6.	
Vuelva a colocar con cuidado la tapa exterior de la aguja y desenrosque la aguja. Deséchela según las instrucciones.	
Vuelva a colocar el capuchón **de la pluma** ~~del lápiz~~.	

Instrucciones de uso– 1,7 mg/dosis

Esta es una Guía rápida. Lea el folleto para obtener información importante antes de empezar a usar **la pluma** ~~el lápiz~~.	
Prepare **la pluma** ~~el lápiz~~	
Compruebe el nombre y la dosis en la etiqueta **de la pluma** ~~del lápiz~~, para asegurarse de que contenga la dosis prescrita de Wegovy®. Asegúrese de que Wegovy® sea transparente e incoloro.	
Tome una aguja nueva Desprenda la lengüeta protectora. Empuje la aguja en sentido recto para instalarla en **la pluma** ~~el lápiz~~. Gire y apriete. La aguja está cubierta por dos tapas. Debe retirar ambas tapas.	
Selección de la dosis Gire el selector de dosis hasta que el contador de dosis se detenga y muestre 1.7 mg.	
Póngase la inyección	
Inserte la aguja en la piel. Presione y mantenga presionado el botón dosificador. Después de que el contador de dosis muestre 0, cuente lentamente hasta 6.	
Vuelva a colocar con cuidado la tapa exterior de la aguja y desenrosque la aguja. Deséchela según las instrucciones.	
Vuelva a colocar el capuchón **de la pluma** ~~del lápiz~~.	

Instrucciones de uso– 2,4 mg/dosis

Esta es una Guía rápida. Lea el folleto para obtener información importante antes de empezar a usar **la pluma** ~~el lápiz~~.	
Prepare **la pluma** ~~el lápiz~~	
Compruebe el nombre y la dosis en la etiqueta **de la pluma** ~~del lápiz~~, para asegurarse de que contenga la dosis prescrita de Wegovy®. Asegúrese de que Wegovy® sea transparente e incoloro.	
Tome una aguja nueva Desprenda la lengüeta protectora. Empuje la aguja en sentido recto para instalarla en **la pluma** ~~el lápiz~~. Gire y apriete. La aguja está cubierta por dos tapas. Debe retirar ambas tapas.	
Selección de la dosis Gire el selector de dosis hasta que el contador de dosis se detenga y muestre 2.4 mg.	
Póngase la inyección	
Inserte la aguja en la piel. Presione y mantenga presionado el botón dosificador. Después de que el contador de dosis muestre 0, cuente lentamente hasta 6.	
Vuelva a colocar con cuidado la tapa exterior de la aguja y desenrosque la aguja. Deséchela según las instrucciones.	
Vuelva a colocar el capuchón **la pluma** ~~el lápiz~~.	