

Proyecto de Prospecto Profesional

**Wegovy®**  
**Semaglutida**  
**0,25 mg/dosis, 0,5 mg/dosis, 1 mg/dosis, 1,7 mg/dosis y 2,4 mg/dosis**  
**Solución inyectable en lapicera prellenada FlexTouch®**

**VENTA BAJO RECETA**

**INDUSTRIA DANESA**

**COMPOSICIÓN**

Lapicera de 0,25 mg/dosis: Una lapicera prellenada contiene 1 mg de semaglutida\* en 1,5 ml de solución. Un ml de solución contiene 0,68 mg de semaglutida\*. Una lapicera prellenada contiene 4 dosis de 0,25 mg.

Lapicera de 0,5 mg/dosis: Una lapicera prellenada contiene 2 mg de semaglutida\* en 1,5 ml de solución. Un ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida\*. Una lapicera prellenada contiene 4 dosis de 0,5 mg.

Lapicera de 1 mg/dosis: Una lapicera prellenada contiene 4 mg de semaglutida\* en 3 ml de solución. Un ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida\*. Una lapicera prellenada contiene 4 dosis de 1 mg.

Lapicera de 1,7 mg/dosis: Una lapicera prellenada contiene 6,8 mg de semaglutida\* en 3 ml de solución. Un ml de solución contiene 2,27 mg de semaglutida\*. Una lapicera prellenada contiene 4 dosis de 1,7 mg.

Lapicera de 2,4 mg/dosis: Una lapicera prellenada contiene 9,6 mg de semaglutida\* en 3 ml de solución. Un ml de solución contiene 3,2 mg de semaglutida\*. Una lapicera prellenada contiene 4 dosis de 2,4 mg.

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

**Excipientes:** fosfato disódico dihidratado, propilenglicol, fenol, ácido clorhídrico/hidróxido de sodio (para ajuste del pH), agua para inyectables.

**FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable en lapicera prellenada.

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Grupo farmacoterapéutico:** Drogas usadas en diabetes, análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).

**Código ATC:** A10BJ06

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**Adultos**

Wegovy® está indicado en combinación con una dieta reducida en calorías y un aumento de la actividad física para el control del peso, incluyendo pérdida de peso y mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obesidad), o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso, por ejemplo, alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes

IF-2023-79328525-APN-DECBR#ANMAT

mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular.

Para resultados de estudios relacionados con la reducción del riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca relacionada con obesidad y las poblaciones estudiadas, ver sección "*Propiedades farmacodinámicas*".

### **Adolescentes ( $\geq 12$ años)**

Wegovy® está indicado en combinación con una dieta reducida en calorías y un aumento de la actividad física para el control del 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 alcanzaron una reducción de al menos un 5% de su IMC tras 12 semanas en tratamiento con la dosis de 2,4 mg o la máxima dosis tolerada.

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

**Tabla 1 Puntos de corte de IMC para obesidad ( $\geq$  percentil 95) por sexo y por edad en pacientes pediátricos de 12 años de edad en adelante (criterios CDC)**

| Edad (años) | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) 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    |

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción

Semaglutida es un análogo del GLP-1 con un 94% de homología en la secuencia respecto del GLP-1 humano. Semaglutida actúa como un agonista del receptor de GLP-1, el blanco del GLP-1 nativo, al cual se une selectivamente y lo activa.

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

Los estudios en animales muestran que semaglutida actúa en el cerebro a través del receptor de GLP-1. Semaglutida tiene efectos directos sobre áreas del cerebro implicadas en la regulación homeostática de la ingesta de alimentos en el hipotálamo y el tronco encefálico. Semaglutida podría afectar el sistema hedónico de recompensa a través de efectos directos e indirectos en áreas cerebrales incluyendo el séptum, el tálamo y la amígdala.

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

Los estudios clínicos muestran que semaglutida reduce la ingesta de energía, aumenta la sensación de saciedad, plenitud y control de la ingesta, y reduce la sensación de hambre y la frecuencia y la intensidad de la ansiedad por comer. Además, semaglutida reduce la preferencia por alimentos con alto contenido en grasa.

Semaglutida articula la regulación homeostática y hedónica con la función ejecutiva para regular la ingesta calórica, el apetito, la recompensa y la elección de alimentos.

Además, en estudios clínicos, semaglutida ha demostrado reducir la glucosa en sangre de manera dependiente de la glucosa, estimulando la secreción de insulina y reduciendo la secreción de glucagón cuando la glucemia es elevada. El mecanismo de disminución de la glucosa en sangre también implica un leve retraso en el vaciamiento gástrico en la fase posprandial temprana. Durante la hipoglucemia, semaglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta la secreción de glucagón.

Los receptores de GLP-1 también se expresan en el corazón, la vasculatura, el sistema inmune y los riñones. En estudios clínicos, semaglutida tuvo un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos, disminuyó la presión arterial sistólica y redujo la inflamación. Adicionalmente, estudios en animales mostraron que semaglutida atenuó el desarrollo de aterosclerosis y ejerció 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 demostrados por las reducciones en el nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP). No se ha establecido el mecanismo exacto para la reducción del riesgo cardiovascular.

#### Datos farmacodinámicos

##### *Apetito, ingesta de energía y elección de alimento*

Semaglutida reduce el apetito aumentando la sensación de plenitud y saciedad, mientras reduce el hambre y el consumo prospectivo de alimentos. En un estudio de fase 1, la ingesta de energía durante una comida a libre demanda fue un 35% menor con semaglutida que con placebo después de 20 semanas de administración. Esto se vio respaldado por un mejor control de la ingesta, menor ansiedad por comer y una preferencia relativamente menor por alimentos ricos en grasas. En el estudio clínico STEP 5 se evaluó de manera adicional la ansiedad por comer con un Cuestionario de Control de la Ingesta (CoEQ, por sus siglas en inglés). En la semana 104, la diferencia estimada entre tratamientos tanto para el control de la ansiedad por comer y de la ansiedad por comer comida salada favoreció significativamente a semaglutida, mientras que no se observó un efecto claro en la ansiedad por comer comida dulce.

##### *Lípidos en ayunas y posprandiales*

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

#### Datos de eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de semaglutida 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 estudios de fase 3a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo de 68 semanas (STEP 1-4). En estos estudios se incluyó a 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 con placebo en un estudio de fase 3b doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (STEP 5) que incluyó a 304 pacientes (152 en tratamiento con semaglutida).

El tratamiento con semaglutida demostró una pérdida de peso superior, clínicamente significativa y sostenida, en comparación con el placebo en pacientes con obesidad (IMC

≥30 kg/m<sup>2</sup>) o sobrepeso (IMC ≥27 kg/m<sup>2</sup> a <30 kg/m<sup>2</sup>) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Además, en todos los estudios, una mayor proporción de pacientes logró una pérdida de peso ≥5%, ≥10%, ≥15% y ≥20% con semaglutida en comparación con el placebo. La reducción del peso corporal ocurrió independientemente de la presencia de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos o diarrea.

El tratamiento con semaglutida también mostró mejorías estadísticamente significativas en la circunferencia abdominal, la presión arterial sistólica y el funcionamiento físico, en comparación con el placebo.

Se demostró la eficacia 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 función renal. Existieron variaciones en la eficacia dentro de todos los subgrupos. Se observó una pérdida de peso relativamente mayor en mujeres y en pacientes sin diabetes tipo 2, así como también en pacientes con un peso corporal inicial más bajo frente a uno más alto.

#### STEP 1: Control del peso

En un estudio doble ciego de 68 semanas, 1.961 pacientes con obesidad (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>) o con sobrepeso (IMC ≥27 kg/m<sup>2</sup> a <30 kg/m<sup>2</sup>) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso fueron aleatorizados a semaglutida o a placebo. Todos los pacientes realizaron una dieta reducida en calorías y actividad física aumentada durante todo el estudio.

La pérdida de peso se produjo tempranamente y continuó durante todo el estudio. Al final del tratamiento (semana 68), la pérdida de peso fue superior y clínicamente significativa en comparación con el placebo (ver Tabla 2 y Figura 1). Además, una mayor proporción de pacientes logró una pérdida de peso ≥5%, ≥10%, ≥15% y ≥20% con semaglutida en comparación con el placebo (ver Tabla 2). Entre los pacientes con prediabetes al inicio, una mayor proporción de pacientes tuvo un estado normoglucémico al final del tratamiento con semaglutida en comparación con el placebo (84,1% vs. 47,8%).

**Tabla 2 STEP 1: resultados a la semana 68**

|  | <b>Semaglutida 2,4 mg</b> | <b>Placebo</b> |
|--|---------------------------|----------------|
| Grupo completo de análisis (N)                                     | 1.306                     | 655            |
| <b>Peso corporal</b>   |                           |                |
| Valor inicial (kg)   | 105,4                     | 105,2          |
| Cambio (%) con respecto al valor inicial <sup>1,2</sup>            | -14,9                     | -2,4           |
| Diferencia (%) con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]   | -12,4<br>[-13,4; -11,5]*  | -              |
| Cambio (kg) con respecto al valor inicial                          | -15,3                     | -2,6           |
| Diferencia (kg) con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]  | -12,7<br>[-13,7; -11,7]   | -              |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥5% <sup>3</sup>  | 83,5*                     | 31,1           |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥10% <sup>3</sup> | 66,1*                     | 12,0           |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥15% <sup>3</sup> | 47,9*                     | 4,8            |
| <b>Circunferencia abdominal (cm)</b>                               |                           |                |
| Valor inicial  | 114,6                     | 114,8          |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1</sup>                  | -13,5                     | -4,1           |

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT



|   |                        |      |
|---|------------------------|------|
| Diferencia con respecto al placebo <sup>1</sup><br>[IC del 95%] | -9,4<br>[-10,3; -8,5]* | -    |
| <b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>                        |                        |      |
| Valor inicial   | 126                    | 127  |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1</sup>               | -6,2                   | -1,1 |
| Diferencia con respecto al placebo <sup>1</sup><br>[IC del 95%] | -5,1<br>[-6,3; -3,9]*  | -    |

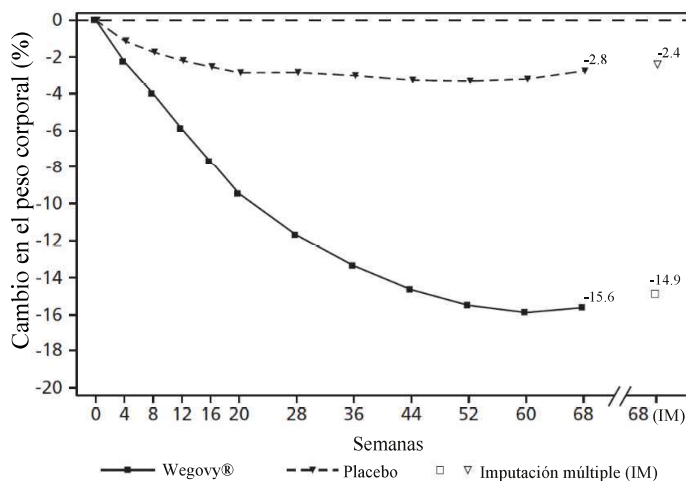
\* p < 0,0001 (bilateral no ajustado) para superioridad.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Durante el estudio, 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 a placebo, respectivamente. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y no recibieron terapias adicionales 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 de -16,9% y de -2,4% para semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente.

<sup>3</sup> Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que el análisis principal.

**Figura 1 STEP 1 - Cambio promedio del peso corporal (%) desde el inicio hasta la semana 68**



Valores observados en los pacientes que completaron cada visita programada, y estimaciones con imputaciones múltiples (IM) de los pacientes que abandonaron el estudio y cuyos datos se recuperaron.

Luego del estudio 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 principal del estudio con la dosis de mantenimiento 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 estudio, el peso se mantuvo un 5,6% por debajo del valor inicial en comparación con un 0,1% para el grupo de placebo.

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

En un estudio doble ciego de 68 semanas, se aleatorizaron 1.210 pacientes con sobrepeso u obesidad (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) y diabetes tipo 2 para recibir semaglutida 2,4 mg, semaglutida 1 mg una vez a la semana o placebo. Los pacientes incluidos en el estudio presentaban diabetes insuficientemente controlada (HbA<sub>1c</sub> 7–10%) y eran tratados con dieta y ejercicio solos o con 1–3 antidiabéticos orales. Todos los pacientes realizaron una dieta reducida en calorías y actividad física aumentada durante todo el estudio.

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

El tratamiento con semaglutida durante 68 semanas resultó en una reducción superior y clínicamente significativa del peso corporal y de la HbA<sub>1c</sub> en comparación con el placebo (ver Tabla 3 y Figura 2).

**Tabla 3 STEP 2: resultados a la semana 68**

|  | <b>Semaglutida 2,4 mg</b>                 | <b>Placebo</b> |
|--|---|----------------|
| Grupo completo de análisis (N)                                     | 404                                       | 403            |
| <b>Peso corporal</b>   |   |                |
| Valor inicial (kg)   | 99,9                                      | 100,5          |
| Cambio (%) con respecto al valor inicial <sup>1,2</sup>            | -9,6                                      | -3,4           |
| Diferencia (%) con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]   | -6,2 [-7,3; -5,2]*                        | -              |
| Cambio (kg) con respecto al valor inicial                          | -9,7                                      | -3,5           |
| Diferencia (kg) con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]  | -6,1 [-7,2; -5,0]                         | -              |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥5% <sup>3</sup>  | 67,4*                                     | 30,2           |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥10% <sup>3</sup> | 44,5*                                     | 10,2           |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso ≥15% <sup>3</sup> | 25,0*                                     | 4,3            |
| <b>Circunferencia abdominal (cm)</b>                               |   |                |
| Valor inicial  | 114,5                                     | 115,5          |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1</sup>                  | -9,4                                      | -4,5           |
| Diferencia con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]       | -4,9 [-6,0; -3,8]*                        | -              |
| <b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>                           |   |                |
| Valor inicial  | 130                                       | 130            |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1</sup>                  | -3,9                                      | -0,5           |
| Diferencia con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]       | -3,4 [-5,6; -1,3]**                       | -              |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol (%))</b>                             |   |                |
| Valor inicial  | 65,3 (8,1)                                | 65,3 (8,1)     |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1,2</sup>                | -17,5 (-1,6)                              | -4,1 (-0,4)    |
| Diferencia con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]       | -13,5 [-15,5; -11,4] (-1,2 [-1,4; -1,1])* | -              |

\* p <0,0001 (bilateral no ajustado) para superioridad; \*\*p <0,05 (bilateral sin ajuste) para superioridad

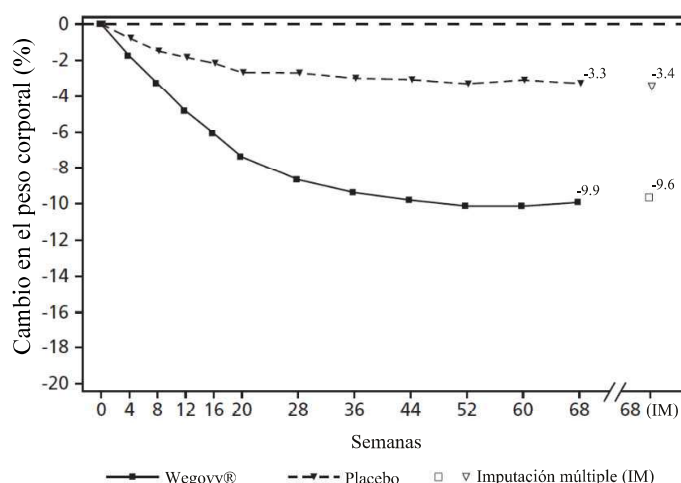
<sup>1</sup> Estimado mediante un modelo ANCOVA utilizando imputación múltiple en función de todos los datos, independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o del inicio de otros medicamentos contra la obesidad o la realización de cirugía bariátrica.

<sup>2</sup> Durante el estudio, 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 a placebo, respectivamente. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y no recibieron terapias adicionales 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 semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente.

<sup>3</sup> Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que el análisis principal.

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

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT



Valores observados en los pacientes que completaron 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 estudio doble ciego de 68 semanas, 611 pacientes con obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) o con sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso fueron aleatorizados a semaglutida o a placebo. Durante el estudio, todos los pacientes recibieron terapia conductual intensiva (TCI), la cual consistió en una dieta muy restrictiva, aumento de la actividad física y psicoterapia conductual.

El tratamiento con semaglutida y TCI durante 68 semanas produjo una reducción superior y clínicamente significativa del peso corporal en comparación con el placebo (ver Tabla 4).

**Tabla 4 STEP 3: resultados a la semana 68**

|   | Semaglutida 2,4 mg   | Placebo |
|---|----------------------|---------|
| Grupo completo de análisis (N)  | 407                  | 204     |
| <b>Peso corporal</b>  |                      |         |
| Valor inicial (kg)  | 106,9                | 103,7   |
| Cambio (%) con respecto al valor inicial <sup>1,2</sup>                   | -16,0                | -5,7    |
| Diferencia (%) con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]          | -10,3 [-12,0; -8,6]* | -       |
| Cambio (kg) con respecto al valor inicial                                 | -16,8                | -6,2    |
| Diferencia (kg) con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]         | -10,6 [-12,5; -8,8]  | -       |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 5\%$ <sup>3</sup>  | 84,8*                | 47,8    |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 10\%$ <sup>3</sup> | 73,0*                | 27,1    |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 15\%$ <sup>3</sup> | 53,5*                | 13,2    |
| <b>Circunferencia abdominal (cm)</b>                                      |                      |         |
| Valor inicial   | 113,6                | 111,8   |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1</sup>                         | -14,6                | -6,3    |
| Diferencia con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]              | -8,3 [-10,1; -6,6]*  | -       |
| <b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>                                  |                      |         |
| Valor inicial   | 124                  | 125     |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1</sup>                         | -5,6                 | -1,6    |

|  |                    |  |
|--|--------------------|--|
| Diferencia con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%] | -3,9 [-6,4; -1,5]* |  |
|--|--------------------|--|

\* p <0,005 (bilateral no ajustado) para superioridad

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>Durante el estudio, 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. Asumiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y no recibieron terapias adicionales 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 de -17,6% y de -5,0% para semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente.

<sup>3</sup>Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que el análisis principal.

#### STEP 4: Sostenimiento del control del peso

En un estudio doble ciego de 68 semanas, se incluyó a 902 pacientes con obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) o con sobrepeso (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Todos los pacientes estuvieron con una dieta reducida en calorías y actividad física aumentada durante todo el estudio. Todos los pacientes recibieron semaglutida desde la semana 0 hasta la semana 20 (preinclusión). En la semana 20 (inicio), los pacientes que habían alcanzado la dosis de mantenimiento de 2,4 mg fueron aleatorizados a continuar con el tratamiento o a cambiar al placebo. En la semana 0 (inicio del período de preinclusión), los pacientes tenían un peso corporal medio de 107,2 kg y un IMC medio de 38,4 kg/m<sup>2</sup>.

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

**Tabla 5 STEP 4: resultados de la semana 20 a la semana 68**

|   | Semaglutida 2,4 mg    | Placebo |
|---|-----------------------|---------|
| Grupo completo de análisis (N)                                    | 535                   | 268     |
| <b>Peso corporal</b>  |                       |         |
| Valor inicial <sup>1</sup> (kg)                                   | 96,5                  | 95,4    |
| Cambio (%) con respecto al valor inicial <sup>1,2,3</sup>         | -7,9                  | 6,9     |
| Diferencia (%) con respecto al placebo <sup>2</sup> [IC del 95%]  | -14,8 [-16,0; -13,5]* | -       |
| Cambio (kg) con respecto al valor inicial                         | -7,1                  | 6,1     |
| Diferencia (kg) con respecto al placebo <sup>2</sup> [IC del 95%] | -13,2 [-14,3; -12,0]  | -       |
| <b>Circunferencia abdominal (cm)</b>                              |                       |         |
| Valor inicial <sup>1</sup>  | 105,5                 | 104,7   |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1</sup>                 | -6,4                  | 3,3     |
| Diferencia con respecto al placebo <sup>2</sup> [IC del 95%]      | -9,7 [-10,9; -8,5]*   | -       |

| Presión arterial sistólica (mmHg)                            |                    |     |
|--|--------------------|-----|
| Valor inicial  | 121                | 121 |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1,2</sup>          | 0,5                | 4,4 |
| Diferencia con respecto al placebo <sup>2</sup> [IC del 95%] | -3,9 [-5,8; -2,0]* |     |

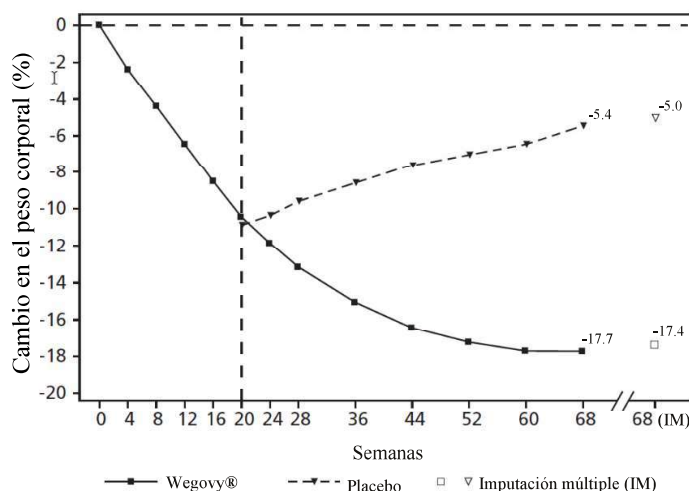
\*  $p < 0,0001$  (bilateral no ajustado) para superioridad

<sup>1</sup>Inicio = semana 20

<sup>2</sup>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.

<sup>3</sup>Durante el estudio, el tratamiento aleatorizado se interrumpió de forma permanente en 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 no recibieron terapias adicionales 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 de -8,8% y de 6,5% para semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente.

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



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

#### STEP 5: Datos a 2 años

En un estudio doble ciego de 104 semanas, 304 pacientes con obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) o con sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 27$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, se aleatorizaron a semaglutida o a placebo. Todos los pacientes siguieron una dieta reducida en calorías y aumentaron la actividad física durante todo el estudio. Al inicio, los pacientes presentaban un IMC medio de  $38,5 \text{ kg/m}^2$  y un peso corporal medio de  $106,0 \text{ kg}$ .

El tratamiento con semaglutida durante 104 semanas resultó en una reducción superior y clínicamente significativa del peso corporal en comparación con el 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 luego de aproximadamente 20 semanas de tratamiento (ver Tabla 6 y Figura 4). Los pacientes tratados con semaglutida lograron un cambio medio en el peso corporal de -15,2%; el 74,7% de los pacientes logró una pérdida de peso de  $\geq 5\%$ ; el 59,2% de  $\geq 10\%$  y el 49,7% de  $\geq 15\%$ . 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.

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

**Tabla 6 STEP 5: Resultados a la semana 104**

|   | <b>Semaglutida 2,4 mg</b> | <b>Placebo</b> |
|---|---------------------------|----------------|
| Grupo completo de análisis (N)  | 152                       | 152            |
| <b>Peso corporal</b>  |                           |                |
| Valor inicial (kg)  | 105,6                     | 106,5          |
| Cambio (%) con respecto al valor inicial <sup>1,2</sup>                   | -15,2                     | -2,6           |
| Diferencia (%) con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]          | -12,6 [-15,3; -9,8]*      | -              |
| Cambio (kg) con respecto al valor inicial                                 | -16,1                     | -3,2           |
| Diferencia (kg) con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]         | -12,9 [-16,1; -9,8]       | -              |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 5\%$ <sup>3</sup>  | 74,7*                     | 37,3           |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 10\%$ <sup>3</sup> | 59,2*                     | 16,8           |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 15\%$ <sup>3</sup> | 49,7*                     | 9,2            |
| <b>Circunferencia abdominal (cm)</b>                                      |                           |                |
| Valor inicial   | 115,8                     | 115,7          |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1</sup>                         | -14,4                     | 5,2            |
| Diferencia con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]              | -9,2 [-12,2; -6,2]*       | -              |
| <b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>                                  |                           |                |
| Valor inicial   | 126                       | 125            |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1</sup>                         | -5,7                      | -1,6           |
| Diferencia con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]              | -4,2 [-7,3; -1,0]*        | -              |

\* p < 0,0001 (bilateral no ajustado) para la superioridad.

<sup>1</sup>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.

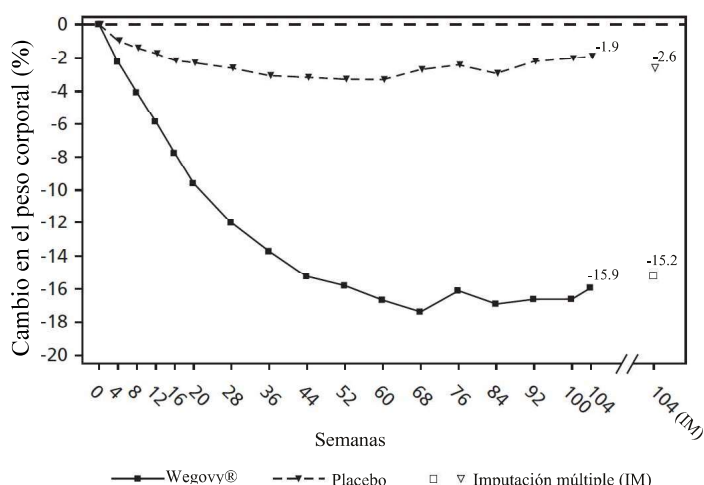
<sup>2</sup>Durante el estudio, el tratamiento aleatorizado se interrumpió de forma permanente en el 13,2% y el 27,0% de los pacientes aleatorizados a semaglutida 2,4 mg y placebo, respectivamente. Asumiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y no recibieron terapias adicionales 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 de -16,7% y de -0,6% para semaglutida y placebo, respectivamente.

<sup>3</sup>Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que el análisis principal.

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

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT





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

### STEP 8: Semaglutida vs. liraglutida

En un estudio abierto, aleatorizado, controlado por placebo por pares, de 68 semanas, 338 pacientes con obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), o con sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 27$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, fueron aleatorizados 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 abiertos, 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 reducida en calorías y aumentaron la actividad física durante todo el estudio. Al inicio del estudio, los pacientes presentaban un IMC medio de  $37,5 \text{ kg/m}^2$  y un peso corporal medio de  $104,5 \text{ kg}$ .

El tratamiento con semaglutida una vez por semana durante 68 semanas resultó en una reducción del peso corporal superior y clínicamente significativa en comparación con 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 7). El 37,4% de los pacientes tratados con semaglutida perdieron  $\geq 20\%$ , en comparación al 7,0% de los tratados con liraglutida. La Tabla 7 muestra los resultados de los criterios de valoración confirmatorios  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  y  $\geq 20\%$  de pérdida de peso.

**Tabla 7 STEP 8: Resultados de la semana 68 del ensayo comparando semaglutida con liraglutida**

|   | Semaglutida 2,4 mg | Liraglutida 3 mg |
|---|--------------------|------------------|
| Grupo completo de análisis (N)  | 126                | 127              |
| <b>Peso corporal</b>  |                    |                  |
| Valor inicial (kg)  | 102,5              | 103,7            |
| Cambio (%) con respecto al valor inicial <sup>1,2</sup>                   | -15,8              | -6,4             |
| Diferencia (%) respecto a liraglutida <sup>1</sup> [IC del 95%]           | -9,4 [-12,0;-6,8]* | -                |
| Cambio (kg) desde el valor inicial  | -15,3              | -6,8             |
| Diferencia (kg) respecto a liraglutida <sup>1</sup> [IC del 95%]          | -8,5 [-11,2;-5,7]  | -                |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 10\%$ <sup>3</sup> | 69,4*              | 27,2             |

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

|   |       |      |
|---|-------|------|
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 15\%$ <sup>3</sup> | 54,0* | 13,4 |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 20\%$ <sup>3</sup> | 37,4* | 7,0  |

\*  $p < 0,005$  (bilateral no ajustado) para la superioridad.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Estimado a partir del modelo de regresión binaria basado en el mismo procedimiento de imputación que en el análisis principal.

### *Efecto sobre la composición corporal*

En un subestudio en STEP 1 (N = 140), la composición corporal se midió mediante densitometría dual de rayos X (DEXA). 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 de la 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, incluyendo grasa visceral.

### *Mejora del funcionamiento físico*

Semaglutida mostró pequeñas mejorías en las puntuaciones del funcionamiento físico. El funcionamiento físico se evaluó utilizando 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 de obesidad Impacto del peso en la calidad de vida, versión abreviada para estudios clínicos (IWQOL-Lite-CT).

### *Evaluación cardiovascular*

#### *SELECT: Estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con sobrepeso u obesidad*

SELECT fue un estudio basado en eventos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 17.604 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>. Los pacientes se aleatorizaron a semaglutida 2,4 mg (n=8.803) o placebo (n=8.801), además del cuidado estándar de tratamiento. La mediana de tiempo en el estudio fue de 41,8 meses. El estado vital estuvo disponible para el 99,4% de los sujetos en el estudio.

La población del estudio consistía en 27,7% de pacientes mujeres y 72,3% de pacientes hombres, con una edad media de 61,6 años, incluyendo 38,2% de pacientes  $\geq 65$  años (n=6.728) y 7,8% de pacientes  $\geq 75$  años (n=1.366). El IMC medio fue 33,3 kg/m<sup>2</sup> y el peso corporal medio fue 96,7 kg. Se excluyó a los pacientes con historial de diabetes tipo 1 y tipo 2.

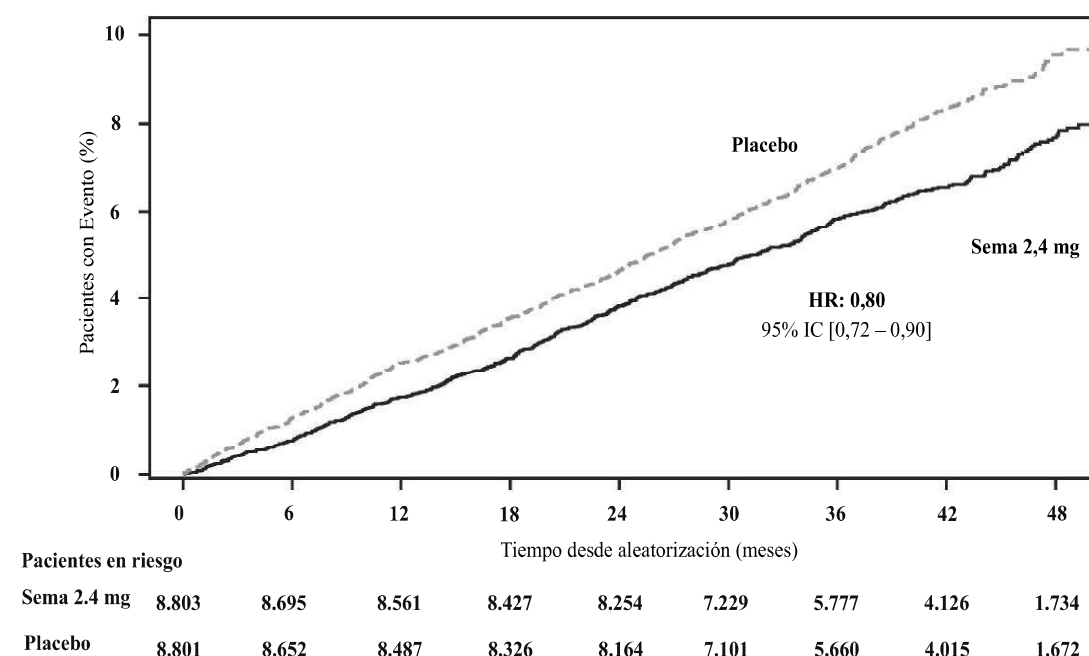
El criterio de valoración primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento adverso cardiovascular mayor (MACE), definido como un criterio de valoración compuesto que consiste en muerte cardiovascular (incluyendo la muerte por causa indeterminada), infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. El criterio de valoración primario, el tiempo hasta el primer MACE, ocurrió en 1.270 de 17.604 pacientes incluidos en el estudio SELECT. Específicamente, se registraron 569 primeros MACE (6,5%) en los 8.803 pacientes tratados con semaglutida, en comparación con 701 primeros MACE (8,0%) en los 8.801 pacientes tratados con placebo. Un total de 63 (11,1%) de los primeros MACE con semaglutida y 80 (11,4%) con placebo fueron muerte por causa indeterminada.

Se confirmó la superioridad de semaglutida 2,4 mg versus placebo para MACE de  $p < 0,001$  con un *hazard ratio* de 0,80 [0,72; 0,90] [95% IC], correspondiente a una reducción del riesgo relativo de

MACE del 20% (ver Figura 5). En la Figura 6 se muestra el efecto de cada componente en la reducción de MACE. La reducción de MACE con semaglutida 2,4 mg no se vio afectada por la edad, el sexo, la raza, etnia, el IMC inicial o el nivel de deterioro de la función renal.

El análisis de la muerte cardiovascular (el primer criterio de valoración secundario confirmatorio) resultó en un *hazard ratio* de 0,85 [0,71; 1,01][95% IC].







**Figura 5 Tiempo desde la aleatorización hasta el primer MACE. Gráfico de función de la incidencia acumulada.**



Datos del período durante el estudio. Las estimaciones de incidencia acumulada se basan en el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer MACE confirmado por EAC con muerte no cardiovascular modelizada como riesgo competitivo mediante el estimador de Aalen-Johansen. Los sujetos sin eventos de interés fueron censurados al final de su período de observación durante el estudio. El tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer MACE se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor fijo 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 es truncado a los 50 meses cuando aproximadamente el 10% de la población permanecía todavía en el estudio.

HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, Sema 2,4 mg: semaglutida 2,4 mg, CV: cardiovascular, EAC: Comité de adjudicación de eventos, MACE: evento adverso cardiovascular mayor.

**Figura 6 Diagrama de Forest del tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer MACE, los componentes del MACE y los criterios de valoración secundarios confirmatorios**

|  |   | HR [95% IC]       | Número de eventos/<br>sujetos analizados<br>(Sema 2.4 mg;<br>Placebo) |
|--|---|-------------------|---|
| Criterios de valoración primarios y componentes    |   |                   |   |
| Criterio de valoración primario                    |    | 0,80 [0,72; 0,90] | 569/8.803; 701/8.801  |
| Muerte cardiovascular                              |    | 0,85 [0,71; 1,01] | 223/8.803; 262/8.801  |
| Infarto de miocardio no fatal                      |    | 0,72 [0,61; 0,85] | 234/8.803; 322/8.801  |
| ACV no fatal                                       |    | 0,93 [0,74; 1,15] | 154/8.803; 165/8.801  |
| Criterios de valoración secundarios confirmatorios |   |                   |   |
| Compuesto de insuficiencia cardíaca                |    | 0,82 [0,71; 0,96] | 300/8.803; 361/8.801  |
| Muerte por cualquier causa                         | <div>Favorece a Sema 2.4 mg Favorece a Placebo</div> | 0,81 [0,71; 0,93] | 375/8.803; 458/8.801  |

Datos del período durante el estudio. 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 eventos de interés fueron censurados al final de su periodo durante el estudio. Para el criterio de valoración primario, el HR y el IC se ajustaron para el diseño secuencial de grupos mediante el ordenamiento por cociente de verosimilitudes. Los criterios de valoración secundarios 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.

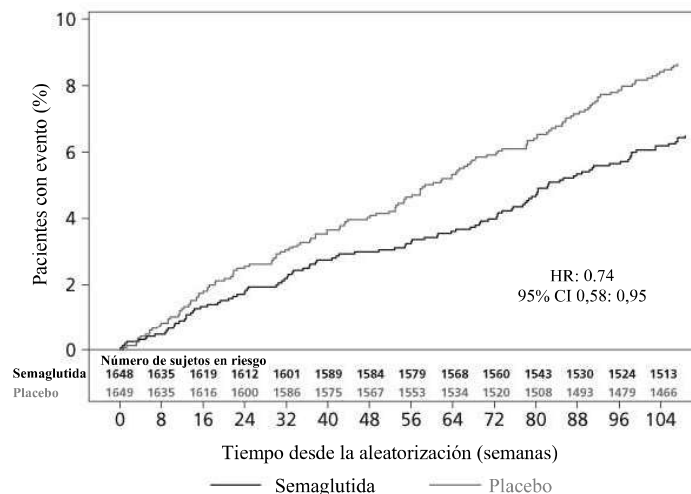
#### *SUSTAIN 6: estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2*

En el estudio SUSTAIN 6, se aleatorizaron 3297 pacientes con diabetes tipo 2 insuficientemente controlada y con alto riesgo de eventos cardiovasculares para recibir semaglutida s.c. 0,5 mg o 1 mg una vez a la semana o placebo, además del tratamiento de cuidado estándar. La duración del tratamiento fue de 104 semanas. La edad media fue de 65 años, y el IMC medio fue de 33 kg/m<sup>2</sup>.

El criterio de valoración primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento adverso cardiovascular mayor (MACE): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. El número total de MACE fue 254, incluyendo 108 (6,6%) con semaglutida y 146 (8,9%) con placebo.

La seguridad cardiovascular del tratamiento con semaglutida 0,5 mg o 1 mg se confirmó, ya que el hazard ratio (HR) para semaglutida vs. placebo fue de 0,74 [0,58, 0,95] [IC del 95%], impulsado por una disminución de la tasa de accidente cerebrovascular no fatal y de infarto de miocardio no fatal, sin diferencias en la muerte cardiovascular (ver Figura 7).

**Figura 7 Diagrama de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera aparición del criterio de valoración compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal (SUSTAIN 6)**



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

En dos estudios clínicos doble ciego de 52 semanas de duración, se aleatorizaron 529 pacientes con insuficiencia cardíaca 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 de cuidado 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 estudios, 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<sup>2</sup> y de 37,9 kg/m<sup>2</sup>. El estudio 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 de cuidado estándar para reducir la glucosa, de los cuales el 32,8% eran tratados con inhibidores del cotransportador sodio/glucosa tipo 2 (SGLT-2) 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 caminata 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 estudios, el tratamiento con semaglutida 2,4 mg resultó en un efecto superior tanto en el KCCQ-CSS como en la 6MWD (Tabla 8). Se observaron beneficios tanto en los síntomas de insuficiencia cardíaca como en la función física.

**Tabla 8 Resultados de 6MWD, KCCQ-CSS y peso corporal de los dos estudios aleatorizados de 52 semanas (STEP-HFpEF y STEP-HFpEF-DM)**

|   | STEP-HFpEF         |         | STEP-HFpEF-DM      |         |
|---|--------------------|---------|--------------------|---------|
|   | Semaglutida 2,4 mg | Placebo | Semaglutida 2,4 mg | Placebo |
| - |                    |         |                    |         |

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

<sup>1</sup> Media observada.

<sup>2</sup> 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 para la obesidad o cirugía bariátrica.

<sup>3</sup> Umbral de cambio significativo en un mismo paciente de 17,2 puntos para el estudio STEP-HFpEF y de 16,3 puntos para el estudio STEP-HFpEF-DM (calculado 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.

<sup>4</sup> Umbral de cambio significativo en un mismo paciente de 22,1 metros para el estudio STEP-HFpEF y 25,6 metros para el estudio STEP-HFpEF-DM (calculado 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 consistente en todas las subpoblaciones definidas por edad, sexo, IMC, raza, etnia, región, presión arterial sistólica (PAS), FEVI y tratamiento concomitante para insuficiencia cardíaca.

#### STEP TEENS: Control del peso en pacientes adolescentes

En un estudio 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 reducida en calorías y aumentaron la actividad física durante todo el estudio.

Al finalizar el tratamiento (semana 68), la mejora del IMC con semaglutida fue superior y clínicamente significativa en comparación con placebo (ver Tabla 9 y Figura 8). Además, una mayor proporción de pacientes alcanzó una pérdida de peso  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$  y  $\geq 15\%$  con semaglutida en comparación con placebo (ver Tabla 9).

**Tabla 9 STEP TEENS: Resultados a la semana 68**

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT



|   | <b>Semaglutida 2,4 mg</b> | <b>Placebo</b> |
|---|---------------------------|----------------|
| Grupo completo de análisis (N)  | 134                       | 67             |
| <b>IMC</b>  |                           |                |
| Valor inicial (IMC)   | 37,7                      | 35,7           |
| Cambio (%) con respecto al valor inicial <sup>1,2</sup>                   | -16,1                     | 0,6            |
| Diferencia (%) con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]          | -16,7 [-20,3; -13,2]*     | -              |
| Valor inicial (SDS IMC)   | 3,4                       | 3,1            |
| Cambio con respecto al valor inicial en SDS IMC <sup>1</sup>              | -1,1                      | -0,1           |
| Diferencia con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]              | -1,0 [-1,3; -0,8]         | -              |
| <b>Peso corporal</b>  |                           |                |
| Valor inicial (kg)  | 109,9                     | 102,6          |
| Cambio (%) con respecto al valor inicial <sup>1,2</sup>                   | -14,7                     | 2,8            |
| Diferencia (%) con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]          | -17,4 [-21,1; -13,8]      | -              |
| Cambio (kg) con respecto al valor inicial                                 | -15,3                     | 2,4            |
| Diferencia (kg) con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]         | -17,7 [-21,8; -13,7]      | -              |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 5\%$ <sup>3</sup>  | 72,5*                     | 17,7           |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 10\%$ <sup>3</sup> | 61,8                      | 8,1            |
| Pacientes (%) que alcanzaron una pérdida de peso $\geq 15\%$ <sup>3</sup> | 53,4                      | 4,8            |
| <b>Circunferencia abdominal (cm)</b>                                      |                           |                |
| Valor inicial   | 111,9                     | 107,3          |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1</sup>                         | -12,7                     | -0,6           |
| Diferencia con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]              | -12,1 [-15,6; -8,7]       | -              |
| <b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>                                  |                           |                |
| Valor inicial   | 120                       | 120            |
| Cambio con respecto al valor inicial <sup>1</sup>                         | -2,7                      | -0,8           |
| Diferencia con respecto al placebo <sup>1</sup> [IC del 95%]              | -1,9 [-5,0; 1,1]          | -              |

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

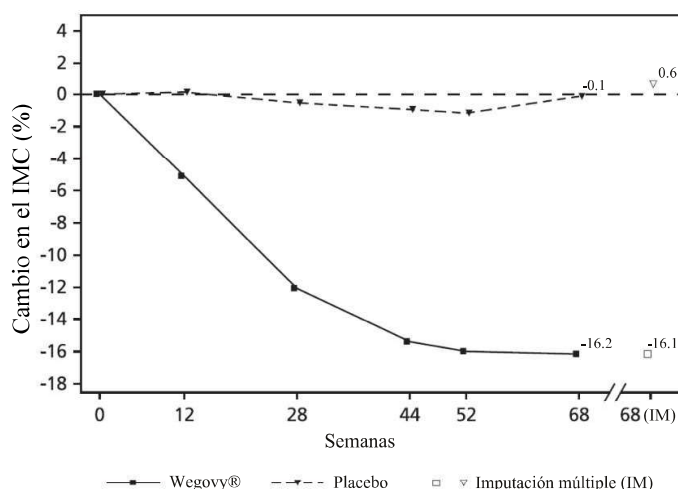
<sup>1</sup> Estimado mediante un modelo ANCOVA utilizando imputación múltiple basada en todos los datos independientemente de la interrupción del tratamiento aleatorizado o del inicio de otra medicación contra la obesidad o cirugía bariátrica.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Estimado a partir del modelo de regresión logística basado en el mismo procedimiento de imputación que en el análisis principal.

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

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



### Propiedades farmacocinéticas

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

### Absorción

La concentración promedio de semaglutida en estado estacionario tras la administración subcutánea de la dosis de mantenimiento de semaglutida fue de aproximadamente 75 nmol/l en pacientes con sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) u obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), según datos de los estudios de fase 3a, donde el 90% de los pacientes tenía concentraciones promedio de entre 51 nmol/l y 110 nmol/l. La exposición a semaglutida en estado estacionario aumentó proporcionalmente con dosis desde 0,25 mg hasta 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. Se logró una exposición similar con la administración subcutánea de semaglutida en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. La biodisponibilidad absoluta de semaglutida fue del 89%.

### Distribución

El volumen de distribución medio de semaglutida después de la administración subcutánea a pacientes con sobrepeso u obesidad fue de aproximadamente 12,4 l. Semaglutida se une ampliamente a la albúmina plasmática (>99%).

### Metabolismo

Antes de la excreción, semaglutida se metaboliza en gran medida por escisión proteolítica de la estructura peptídica y por beta-oxidación secuencial de la cadena lateral de ácido graso. La enzima endopeptidasa neutra (NEP) se identificó como una de las enzimas metabólicas activas.

### Eliminación

Las principales vías de excreción del material relacionado con semaglutida son la orina y las heces. Aproximadamente el 3% de la dosis absorbida se excretó como semaglutida intacta en orina.

El clearance de semaglutida en pacientes con sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) u obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) fue de aproximadamente 0,05 l/h. Con una vida media de eliminación

de aproximadamente una semana, semaglutida estará presente en la circulación durante aproximadamente 7 semanas después de la última dosis de 2,4 mg.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

La edad no tuvo efecto sobre la farmacocinética de semaglutida según los datos de estudios de fase 3 que incluyeron a pacientes de 18 a 86 años.

#### *Sexo, raza y origen étnico*

El sexo, la raza (blanca, negra o afroamericana, asiática) y el origen étnico (hispano o latino, no hispano ni latino) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de semaglutida, según los datos de estudios de fase 3a.

#### *Peso corporal*

El peso corporal afectó la exposición a semaglutida. Un mayor peso corporal se asoció con una menor exposición; una diferencia del 20% en el peso corporal entre individuos resultará en una diferencia en la exposición de aproximadamente 18%. La dosis semanal de 2,4 mg de semaglutida proporcionó exposiciones sistémicas adecuadas en el rango de peso corporal de 54,4 kg a 245,6 kg, cuya respuesta a la exposición se evaluó en los estudios clínicos.

#### *Insuficiencia renal*

La insuficiencia renal no tuvo impacto sobre la farmacocinética de semaglutida de manera clínicamente relevante. Esto se mostró con una dosis única de 0,5 mg de semaglutida en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal (leve, moderada, grave o pacientes en diálisis) en comparación con pacientes con una función renal normal. Esto también se mostró en pacientes con sobrepeso (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) u obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e insuficiencia renal de leve a moderada según los datos de estudios de fase 3a.

#### *Insuficiencia hepática*

La insuficiencia hepática no tuvo ningún impacto en la exposición a semaglutida. La farmacocinética de semaglutida se evaluó en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática (leve, moderada, grave) y se comparó con pacientes con función hepática normal, en un estudio con una dosis única de 0,5 mg de semaglutida.

#### *Prediabetes y diabetes*

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

#### *Inmunogenicidad*

El desarrollo de anticuerpos anti-semaglutida al recibir tratamiento con semaglutida se produjo infrecuentemente (ver sección *Reacciones adversas*) y la respuesta no pareció tener influencia en la farmacocinética de semaglutida.

#### *Pacientes pediátricos*

Las propiedades farmacocinéticas de semaglutida se evaluaron en estudios clínicos en pacientes adolescentes de 12 a  $< 18$  años de edad con obesidad o sobrepeso y al menos una comorbilidad relacionada con el peso (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 eficacia de semaglutida en niños menores de 12 años de edad.

### **Datos preclínicos de seguridad**

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

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

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

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

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas, semaglutida provocó embriotoxicidad por debajo de las exposiciones clínicamente relevantes. 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, incluyendo efectos en huesos largos, costillas, vértebras, cola, vasos sanguíneos y ventrículos cerebrales. Las evaluaciones mecanísticas indicaron que la embriotoxicidad implicó un deterioro mediado por el receptor de GLP-1 del suministro de nutrientes al embrión a través del saco vitelino de las ratas. Debido a las diferencias entre especies en la anatomía y función del saco vitelino, y a la falta de expresión del receptor de GLP-1 en el saco vitelino de los primates no humanos, se considera improbable que este mecanismo sea de relevancia para el ser humano. Sin embargo, no se puede excluir un efecto directo de semaglutida sobre el feto.

En los estudios de toxicidad del desarrollo en conejos y en monos cynomolgus, se observaron mayores pérdidas de la gestación y leves aumentos en la incidencia de anomalías fetales a exposiciones clínicamente relevantes. Los hallazgos coincidieron con marcadas pérdidas de peso corporal materno 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. Las crías fueron ligeramente más pequeñas en el momento del parto, pero se recuperaron durante el período de lactancia.

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

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Posología**

#### Adultos

La dosis de mantenimiento de 2,4 mg de semaglutida 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 9). En caso de síntomas gastrointestinales significativos, considerar demorar el aumento gradual de la dosis o disminuir la dosis a la dosis previa hasta que los síntomas hayan mejorado. No se recomiendan dosis semanales mayores a 2,4 mg.

**Tabla 9 Programa de aumento escalonado de la dosis**

| Aumento escalonado de la dosis | Dosis semanal |
|--------------------------------|---------------|
| Semana 1-4                     | 0,25 mg       |

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

|                               |               |
|-------------------------------|---------------|
| Semana 5-8                    | 0,5 mg        |
| Semana 9-12                   | 1 mg          |
| Semana 13-16                  | 1,7 mg        |
| <b>Dosis de mantenimiento</b> | <b>2,4 mg</b> |

#### Adolescentes

Para los adolescentes de 12 años de edad en adelante, se debe aplicar el mismo esquema de aumento escalonado de la dosis de los adultos (ver Tabla 9). La dosis se debe incrementar hasta 2,4 mg (dosis de mantenimiento) o hasta que se alcance la máxima dosis tolerada. No se recomiendan dosis semanales mayores a 2,4 mg.

#### Pacientes con diabetes tipo 2

Cuando se inicie el tratamiento con Wegovy® en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de insulina (como sulfonilureas) administrados en forma concomitante, para reducir el riesgo de hipoglucemia; ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*.

#### Dosis omitida

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

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada (≥65 años)*

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de ≥85 años es limitada.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de la dosis en los 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/1,73m<sup>2</sup>), incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de uso*, *Reacciones adversas* y *Propiedades farmacocinéticas*).

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario 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 secciones *Advertencias y precauciones especiales de uso* y *Propiedades farmacocinéticas*).

##### *Población pediátrica*

No se requiere ajuste de dosis en adolescentes de 12 años de edad en adelante.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de semaglutida en niños menores de 12 años de edad.

#### **Modo de administración**

Uso subcutáneo.

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

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

Wegovy® se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se puede cambiar el sitio de inyección. Wegovy® no debe administrarse 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, se debe continuar con la administración una vez a la semana.

Se debe indicar a los pacientes que lean atentamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto antes de administrarse el medicamento.

Para más información antes de la administración, ver sección *Precauciones especiales de descarte y manipulación*.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección *Composición*.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

### **Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda**

Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas del receptor de 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 del vaciamiento gástrico (ver sección "Reacciones adversas") antes de realizar procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

### **Deshidratación**

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 puede asociarse a reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo que en casos raros puede provocar un deterioro de la función renal.

Se debe advertir a los pacientes sobre el posible riesgo de deshidratación en relación con los efectos secundarios gastrointestinales y aconsejar 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 *Reacciones adversas*). Se debe informar a los pacientes los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha una pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida; si se confirma, no se debe reiniciar la administración de semaglutida. Se debe tener 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.

### **Pacientes con diabetes tipo 2**

Semaglutida no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes tipo 2.

Semaglutida no debe utilizarse en combinación con otros agonistas del receptor de GLP-1, ya que no se ha evaluado y se considera probable un aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la sobredosificación.

### Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2

Se sabe que la insulina y las sulfonilureas causan hipoglucemia. Es posible que los pacientes tratados con semaglutida en combinación con una sulfonilurea o insulina tengan un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede reducirse disminuyendo la dosis de sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1.

### Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT



Se ha observado un mayor riesgo de desarrollar complicaciones de la retinopatía diabética en pacientes con retinopatía diabética tratados con semaglutida (ver sección *Reacciones adversas*). La mejoría rápida del control de la glucemia se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, pero no pueden excluirse otros mecanismos. Se debe controlar a los pacientes con retinopatía diabética que utilizan semaglutida y se los debe tratar de acuerdo con las guías clínicas. No hay experiencia con Wegovy® en pacientes con diabetes tipo 2 con retinopatía diabética no controlada o potencialmente inestable. En estos pacientes, no se recomienda el tratamiento con Wegovy®.

### **Poblaciones no estudiadas**

La seguridad y la eficacia de Wegovy® no se ha investigado en pacientes:

- tratados con otros productos para el control del peso;
- con diabetes tipo 1;
- con insuficiencia renal grave (ver sección *Posología y modo de administración*);
- con insuficiencia hepática grave (ver sección *Posología y modo de administración*);
- con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

No se recomienda el uso en estos pacientes.

La experiencia con Wegovy® es limitada en pacientes:

- de 85 años o más (ver sección *Posología y modo de administración*);
- con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección *Posología y modo de administración*);
- con enfermedad inflamatoria intestinal;
- con gastroparesia diabética.

Se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

### **Contenido de sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; es decir, es esencialmente "libre de sodio".

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico y potencialmente podría influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la tasa de vaciamiento gástrico con semaglutida 2,4 mg, probablemente debido a un efecto de tolerancia. Semaglutida debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos orales que requieren una rápida absorción gastrointestinal.

#### Paracetamol

Semaglutida retrasa la velocidad de vaciamiento gástrico según lo determinado por la farmacocinética de paracetamol durante una prueba de comida estandarizada. El  $AUC_{0-60 \text{ min}}$  y la  $C_{\text{máx}}$  de paracetamol se redujeron en un 27% y un 23%, respectivamente, tras el uso concomitante de semaglutida 1 mg. La exposición total a paracetamol ( $AUC_{0-5 \text{ h}}$ ) no se vio afectada. No se observó ningún efecto clínicamente relevante sobre el paracetamol con semaglutida. No es necesario un ajuste de dosis de paracetamol cuando se administra con semaglutida.

#### Anticonceptivos orales

No se espera que semaglutida disminuya la efectividad de los anticonceptivos orales, ya que semaglutida no modificó la exposición total al etinilestradiol y al levonorgestrel en un grado clínicamente relevante cuando un medicamento anticonceptivo combinado (0,03 mg de etinilestradiol/0,15 mg de levonorgestrel) se administró de forma concomitante con semaglutida. No se vio afectada la exposición al etinilestradiol; se observó un aumento del 20% en la exposición al levonorgestrel en estado estacionario. La  $C_{\text{máx}}$  no se vio afectada para ninguno de los compuestos.

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

### Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición total a la atorvastatina tras la administración de una dosis única de atorvastatina (40 mg). La  $C_{máx}$  de atorvastatina disminuyó en un 38%. Esto no se consideró clínicamente relevante.

### Digoxina

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

### Metformina

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

### Warfarina y otros derivados de la cumarina

Semaglutida no modificó la exposición total ni la  $C_{máx}$  de la R- y S-warfarina después de una dosis única de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de la warfarina, según lo medido por la razón internacional normalizada (RIN), no se vieron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, se han notificado casos de RIN disminuido durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida. Se recomienda el control frecuente del RIN al iniciar el tratamiento con semaglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina.

### Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

### Mujeres en edad fértil

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento con semaglutida (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

### Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección *Datos preclínicos de seguridad*). Se dispone de datos limitados sobre el uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, semaglutida no se debe usar durante el embarazo. Si una paciente desea quedar embarazada, o si ocurre un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida. Semaglutida debe interrumpirse al menos 2 meses antes de un embarazo planificado, debido a su prolongada vida media (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

### Lactancia

En ratas en período de lactancia, semaglutida se excretó en la leche. No es posible excluir un riesgo para el lactante. Semaglutida no debe utilizarse durante la lactancia.

### Fertilidad

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

## **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Semaglutida tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el período de aumento gradual de la dosis. Si se sufren mareos, la conducción o el uso de máquinas deben realizarse con precaución.

### Pacientes con diabetes tipo 2

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

Si se utiliza semaglutida en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar hipoglucemias mientras conducen vehículos o utilizan máquinas (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

En cuatro estudios de fase 3a, 2650 pacientes adultos fueron expuestos a Wegovy®. La duración de los estudios fue de 68 semanas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos.

### **Tabla de reacciones adversas**

La Tabla 10 enumera las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos en adultos y en reportes post-comercialización. Las frecuencias se basan en un conjunto de estudios de fase 3a.

Las reacciones adversas asociadas a Wegovy® se listan según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

**Tabla 10 Frecuencia de reacciones adversas de semaglutida**

| <b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>             | <b>Muy frecuentes</b>  | <b>Frecuentes</b>  | <b>Poco frecuentes</b>   | <b>Raras</b>          | <b>No conocida</b>     |
|---|--|--|--|-----------------------|------------------------|
| Trastornos del sistema inmunitario                                |  |  |  | Reacción anafiláctica |                        |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      |  | Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 <sup>a</sup>   |  |                       |                        |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Dolor de cabeza <sup>b</sup>   | Mareos <sup>b</sup><br>Disgeusia <sup>b,c</sup><br>Disestesia <sup>a</sup>   |  |                       |                        |
| Trastornos oculares   |  | Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 <sup>a</sup>  |  |                       |                        |
| Trastornos cardíacos  |  |  | Hipotensión<br>Hipotensión ortostática<br>Aumento de la frecuencia cardíaca <sup>a,c</sup> |                       |                        |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Vómitos <sup>a,b</sup><br>Diarrea <sup>a,b</sup><br>Estreñimiento <sup>a,b</sup><br>Náuseas <sup>a,b</sup><br>Dolor abdominal <sup>b,c</sup> | Gastritis <sup>b,c</sup><br>Enfermedad por reflujo gastroesofágico <sup>b</sup><br>Dispepsia <sup>b</sup><br>Eructos <sup>b</sup><br>Flatulencia <sup>b</sup><br>Distensión abdominal <sup>b</sup> | Pancreatitis aguda <sup>a</sup><br>Retraso del vaciamiento gástrico                        |                       | Obstrucción intestinal |
| Trastornos hepatobiliares   |  | Colelitiasis <sup>a</sup>  |  |                       |                        |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |  | Pérdida de cabello <sup>a</sup>  |  | Angioedema            |                        |
| Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración | Fatiga <sup>b,c</sup>  | Reacciones en el sitio de inyección <sup>c</sup>   |  |                       |                        |
| Investigaciones   |  |  | Aumento de la amilasa <sup>c</sup><br>Aumento de la lipasa <sup>c</sup>                    |                       |                        |

<sup>a)</sup> Consulte a continuación la descripción de reacciones adversas seleccionadas.

<sup>b)</sup> Se observa principalmente en el período de aumento escalonado de la dosis

<sup>c)</sup> Términos preferidos agrupados

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La información relativa a reacciones adversas específicas, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a los estudios de fase 3a. IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

### Reacciones adversas gastrointestinales

Durante el período de estudio de 68 semanas, se produjeron náuseas en un 43,9% de los pacientes cuando recibieron tratamiento con semaglutida (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 semaglutida (11,1% para el placebo) y fue de intensidad leve a moderada y de mayor duración. En pacientes tratados con semaglutida, la mediana de la 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  $\geq 30$  a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con semaglutida.

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

### Pancreatitis aguda

La frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación informada en estudios clínicos de fase 3a fue del 0,2% para semaglutida y  $< 0,1\%$  para el placebo, respectivamente. En SELECT, el estudio de resultados cardiovasculares, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue 0,2% para semaglutida y 0,3% para el placebo.

### Enfermedad aguda de cálculos biliares/colelitiasis

Se notificó colelitiasis en el 1,6% y condujo a 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 eventos fueron principalmente de intensidad leve, y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras seguían con el tratamiento. Se notificó pérdida de cabello con más frecuencia en pacientes con una mayor pérdida de peso ( $\geq 20\%$ ).

### Aumento de la frecuencia cardíaca

En los estudios de fase 3a, se observó un aumento medio de 3 latidos por minuto (lpm) desde una media inicial de 72 lpm en pacientes tratados con semaglutida. Las proporciones de sujetos con un aumento del pulso desde el valor inicial  $\geq 10$  lpm en cualquier punto durante el período de tratamiento fueron del 67,0% en el grupo de semaglutida frente al 50,1% en el grupo de placebo.

### Inmunogenicidad

De manera consistente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos luego del 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 estudio fue baja (2,9%) y al final del estudio 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, en los sujetos que dieron positivo en el análisis de anticuerpos durante y después del tratamiento, la presencia de anticuerpos fue transitoria y sin impacto aparente en la eficacia y la seguridad.

### Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2

En el estudio STEP 2, se observó hipoglucemia clínicamente significativa en el 6,2% (0,1 eventos/paciente-año) de los sujetos tratados con semaglutida en comparación con el 2,5% (0,03 eventos/paciente-año) de los sujetos tratados con placebo. Se observó hipoglucemia con

semaglutida tanto con como sin uso concomitante de sulfonilurea. Un episodio (0,2% de los sujetos, 0,002 eventos/paciente-año) se notificó como grave en un sujeto no tratado concomitantemente con una sulfonilurea. El riesgo de hipoglucemia fue mayor cuando semaglutida se utilizó con una sulfonilurea.

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

#### Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2

En un estudio clínico de 2 años, se investigó semaglutida 0,5 mg y 1 mg frente a placebo en 3.297 pacientes con diabetes tipo 2, con alto riesgo cardiovascular, diabetes de larga duración y mal control de la glucemia. En este estudio, ocurrieron eventos 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 tempranamente y persistió a lo largo del estudio. En el estudio STEP 2, se notificaron trastornos en la retina en el 6,9% de los 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 los eventos 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 eventos relacionados con un cuadro clínico de sensación cutánea alterada como parestesia, dolor en la piel, piel sensible, disestesia y sensación de ardor en la piel en 2,1% de los pacientes tratados con semaglutida 2,4 mg y en 1,2% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos fueron leves a moderados en gravedad y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras continuaban con el tratamiento.

#### **Población pediátrica**

En un estudio clínico, 133 pacientes adolescentes de 12 años hasta menos de 18 años con obesidad o con sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso fueron expuestos a Wegovy®. La duración del estudio 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 estudios SELECT y SUSTAIN 6, el perfil de reacciones adversas en adultos con enfermedad cardiovascular establecida fue similar al observado en los estudios de control del peso de fase 3a.

En los estudios HFpEF, en adultos con insuficiencia cardíaca relacionada con obesidad con fracción de eyección preservada (HFpEF), el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en los estudios de control del peso de fase 3a.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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 de soporte adecuado.

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

### **INCOMPATIBILIDADES**

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

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

**Antes del primer uso:** conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). Mantener alejado del elemento refrigerante. No congelar.

**Después del primer uso:** conservar por hasta 6 semanas a una temperatura inferior a 30°C o en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Mantener el capuchón de la lapicera colocado cuando no está utilizándola para protegerla de la luz.

### **PRESENTACIÓN**

El envase primario consiste en un cartucho de vidrio (vidrio tipo I) contenido en una lapicera prellenada, multidosis, descartable.

Hay cinco presentaciones de la lapicera prellenada Wegovy®:

Wegovy® 0,25 mg/dosis: envase conteniendo 1 lapicera prellenada FlexTouch® x 1,5 ml y 4 agujas descartables NovoFine® Plus (PM-739-19).

Wegovy® 0,5 mg/dosis: envase conteniendo 1 lapicera prellenada FlexTouch® x 1,5 ml y 4 agujas descartables NovoFine® Plus (PM-739-19).

Wegovy® 1 mg/dosis: envase conteniendo 1 lapicera prellenada FlexTouch® x 3 ml y 4 agujas descartables NovoFine® Plus (PM-739-19).

Wegovy® 1,7 mg/dosis: envase conteniendo 1 lapicera prellenada FlexTouch® x 3 ml y 4 agujas descartables NovoFine® Plus (PM-739-19).

Wegovy® 2,4 mg/dosis: envase conteniendo 1 lapicera prellenada FlexTouch® x 3 ml y 4 agujas descartables NovoFine® Plus (PM-739-19).

Puede que no todas las presentaciones se encuentren comercializadas.

### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE DESCARTE Y MANIPULACIÓN**

Wegovy® no debe utilizarse si la solución no se presenta transparente e incolora.

La lapicera no debe utilizarse si se ha congelado.

Cualquier medicamento o material de desecho debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

La lapicera es multidosis. Contiene 4 dosis.

Se debe aconsejar al paciente que descarte la aguja después de cada inyección según los requerimientos locales y que almacene la lapicera de Wegovy® sin una aguja colocada. Esto puede prevenir el bloqueo de agujas, contaminación, infección, pérdida de solución y dosificación inexacta.

La lapicera es para uso de una sola persona.

Wegovy® puede administrarse con agujas descartables de calibre 30G, 31G o 32G y una longitud de hasta 8 mm.

IP-2025-79328525-APN-DECBR#ANMAT

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 59.900**

**Disposición N° ...**

**Importado por:**

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.  
Domingo de Acassuso 3780/90, 1° Piso "A" (Noreste),  
Olivos, Pcia. de Buenos Aires.  
Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

**Servicio de Atención al Cliente:**

0800-345-NOVO (6686)  
atencioncli@novonordisk.com

**Elaborado por:**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé, 2880 Bagsvaerd / Brennum Park, 3400 Hillerod  
Dinamarca

**Acondicionado por:**

Novo Nordisk A/S  
Brennum Park, 3400 Hillerod,  
Dinamarca

*Wegovy®, FlexTouch® y NovoFine® son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.*

© 2025

Novo Nordisk A/S

IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2025-79528525-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 22 de Julio de 2025

**Referencia:** Prospecto WEGOVY

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2025.07.22 12:53:28 -03:00

Marina Alejandra Rossi  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2025.07.22 12:53:29 -03:00