

RYBELSUS (semaglutid po)



Lars Steen
Diabetesläkare

Diabetesprocessen
Diabetesrådet
Expertgruppen LMK



REGION
SÖRMLAND

SMS-frågor

Skicka din fråga till nummer:

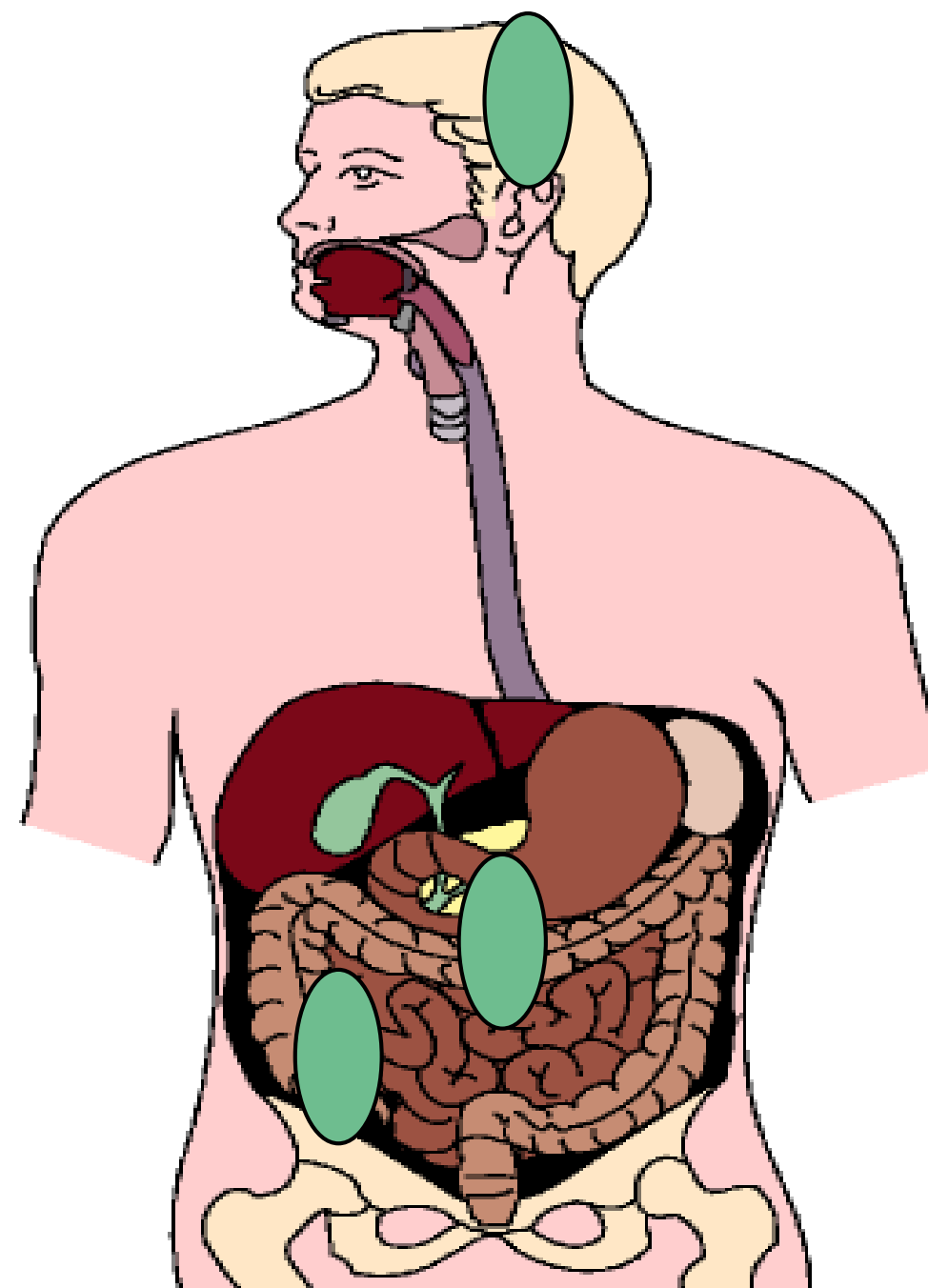
070-903 204 15 00



REGION
SÖRMLAND

Inkretinbaserad behandling

- Hormoner som frisätts från tarmen i samband med födointag
- Exempel på inkretiner:
 - Glukagonlik peptid 1 (GLP-1)
 - Glukosberoende insulin-frisättande peptid (GIP)
- Inkretinerna står för 60-70% av den postprandiella insulinfrisättningen
- **Stimulerar frisättning av insulin** från β -celler i pankreas
- **Hämmer frisättning av glukagon** från α -celler i pankreas
- Inducerar mättnadskänsla
- Förlångsammnar ventrikeltömning



Rökstopp och levnadsvanor					
Metformin					
Uttalad fetma (BMI ≥ 35 kg/m ²)	Manifest kardio- vaskulär sjukdom	Hjärtsvikt	Nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min)*	Mest sjuka äldre	Övriga t ex normal- viktig utan komplex samsjuklighet
Dulaglutid (Trulicity) Liraglutid (Victoza) Semaglutid (Ozempic) HbA1c-sänkning 10-15 mmol/mol Viktnedgång 3-4 kg Låg hypoglykemirisk Gastrointestinala bieffekter	Dulaglutid (Trulicity) Liraglutid (Victoza) Semaglutid (Ozempic) HbA1c-sänkning 10-15 mmol/mol Viktnedgång 3-4 kg Låg hypoglykemirisk Gastrointestinala bieffekter	Dapagliflozin (Forxiga) Empagliflozin (Jardiance) Kanagliflozin (Invokana) HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol Viktnedgång 2-3 kg Låg hypoglykemirisk Risk för urogenital infektion, ketoacidosis	Linagliptin (Trajenta) Sitagliptin (Januvia)** HbA1c-sänkning 6-8 mmol/mol Viktneutralt Låg hypoglykemirisk Repaglinid (Repaglinid) Iakttag försiktighet, starta med låg dos (0,5 mg) till måltiderna (1-3 ggr/dag) och vid behov trappa upp dosen försiktigt. Risk för hypoglykemi och viktuppgång. Insulin human (Insuman Basal) Risk för hypoglykemi och viktuppgång	Linagliptin (Trajenta) Sitagliptin (Januvia) HbA1c-sänkning 6-8 mmol/mol Viktneutralt Låg hypoglykemirisk Insulin human (Insuman Basal) Risk för hypoglykemi och viktuppgång	Glimepirid (Glimepirid) Glipizid (Mindiab) Repaglinid (Repaglinid) Insulin human (Insuman Basal) Liraglutid (Victoza) Dulaglutid (Trulicity) Semaglutid (Ozempic) Dapagliflozin (Forxiga) Empagliflozin (Jardiance) Kanagliflozin (Invokana) Sitagliptin (Januvia) Linagliptin (Trajenta) Pioglitazon (Pioglitazone) Akarbos (Glucobay)

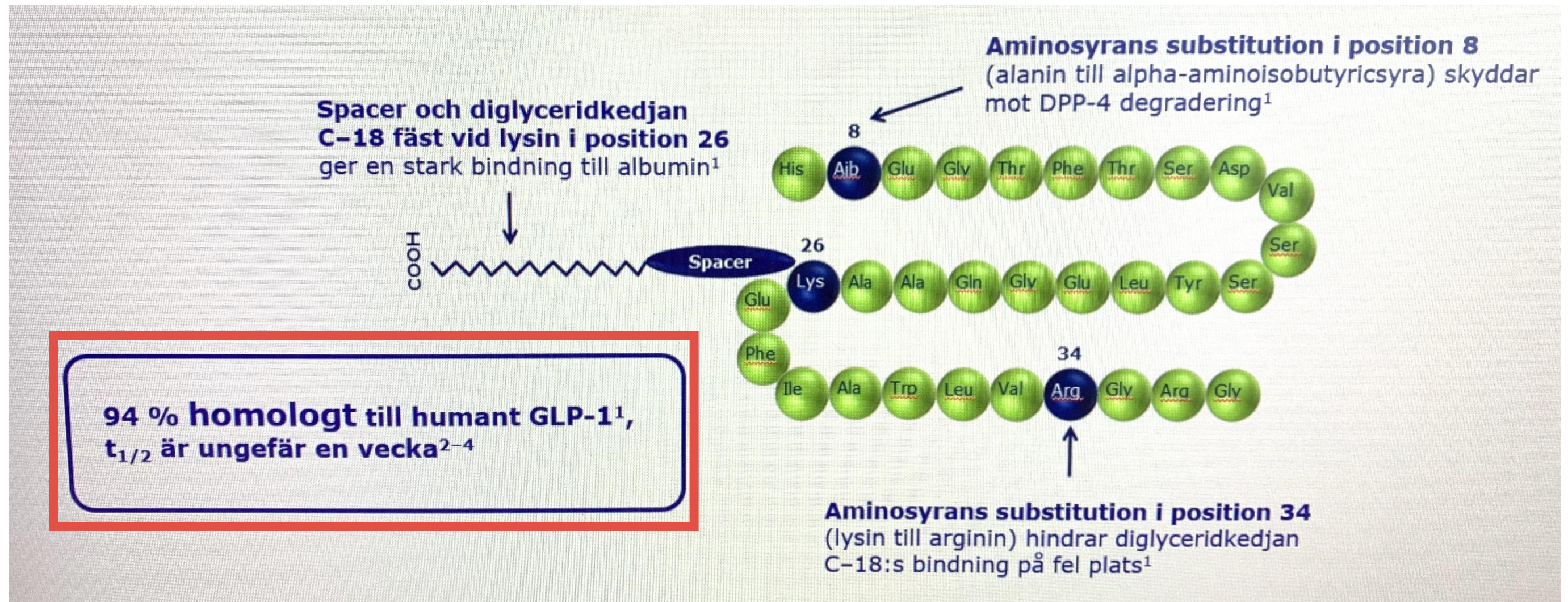
* Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation 4:2017, tabell VII.

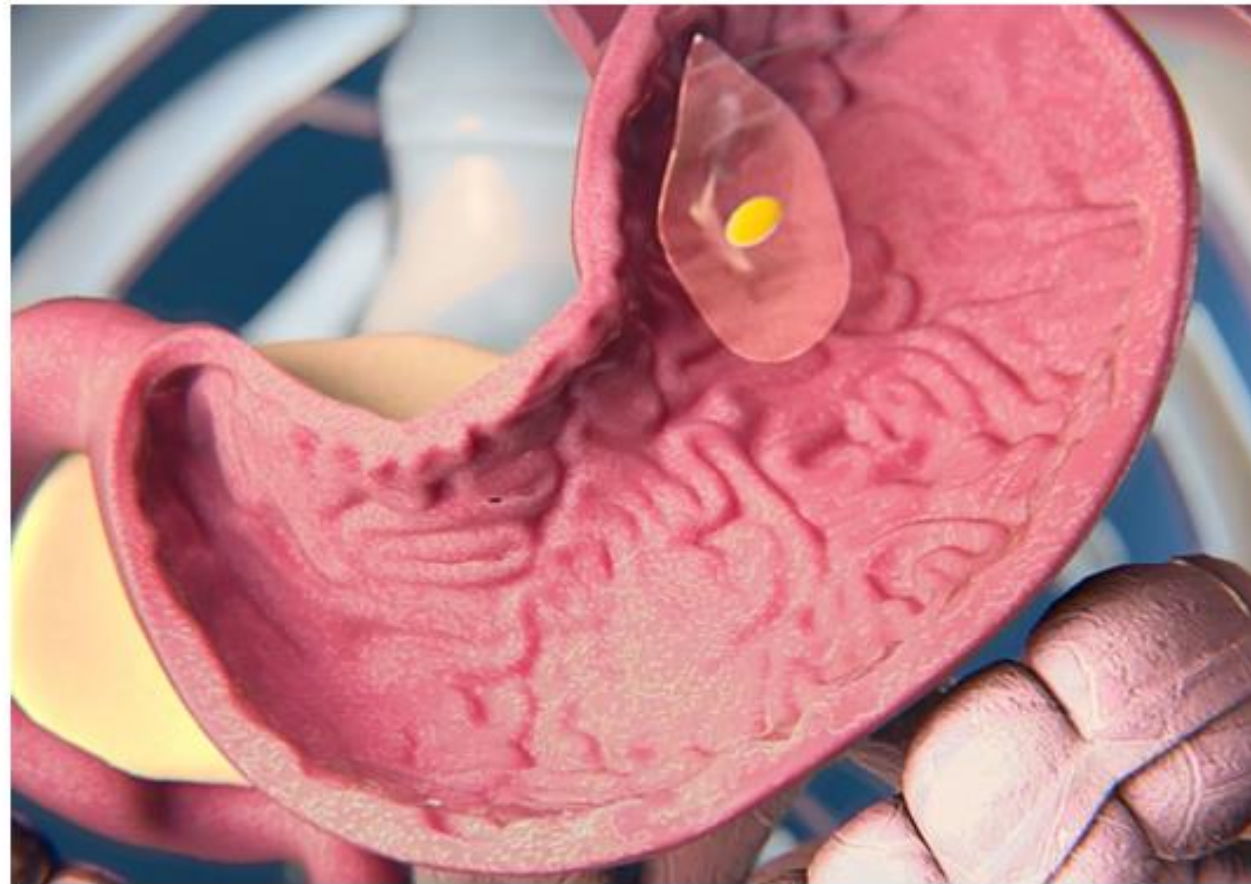
** Reducerad dos.

*** Alla snabbverkande insuliner är likvärdiga och av kostnadsskäl väljs det billigaste alternativet vid nyinsättning och receptförnyelse.

Insulin	
Basinsulin Snabbverkande insulin	(Insuman Basal) (Insulin Lispro Sanofi)***

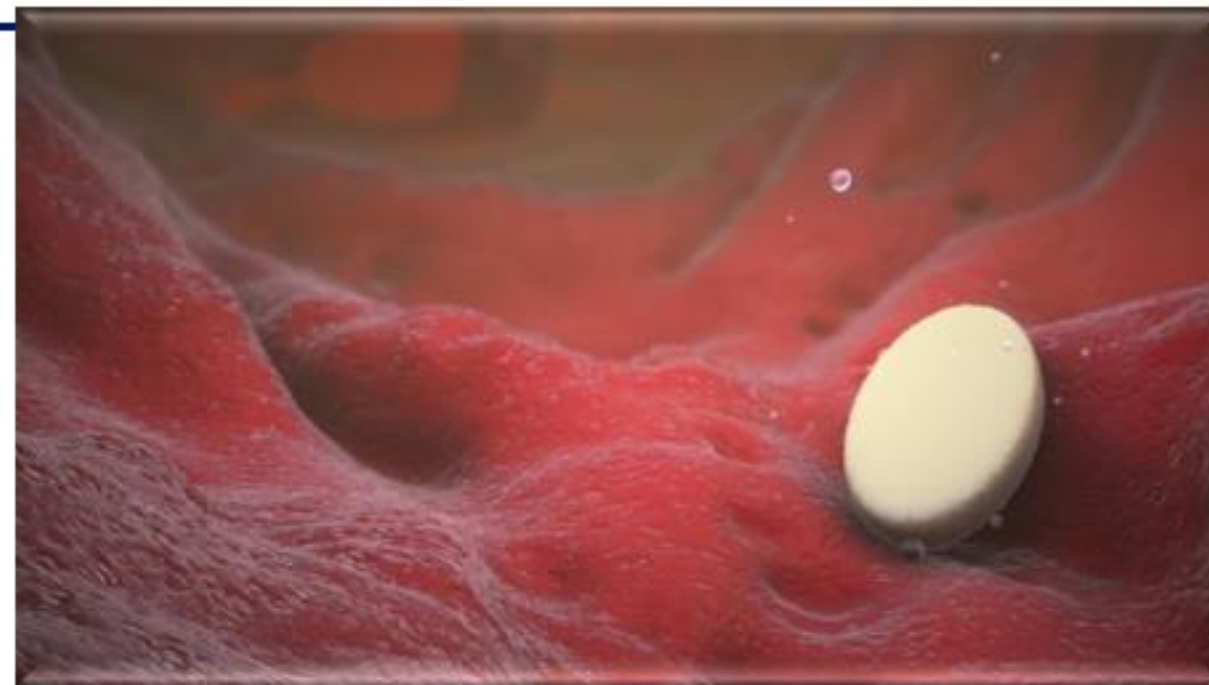
Farmakodynamiska egenskaper – po semaglutid (Rybelsus)





SNAC ger en lokal stegring av pH,
vilket leder till ökad löslighet och skydd
mot enzymatisk nedbrytning,
samt främjar absorptionen av
läkemedlet över epitelet i GI-kanalen

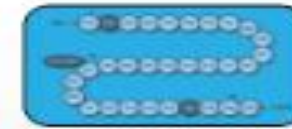
Absorption av oral semaglutid
kräver samformulering med
"absorptionsförstärkaren" SNAC



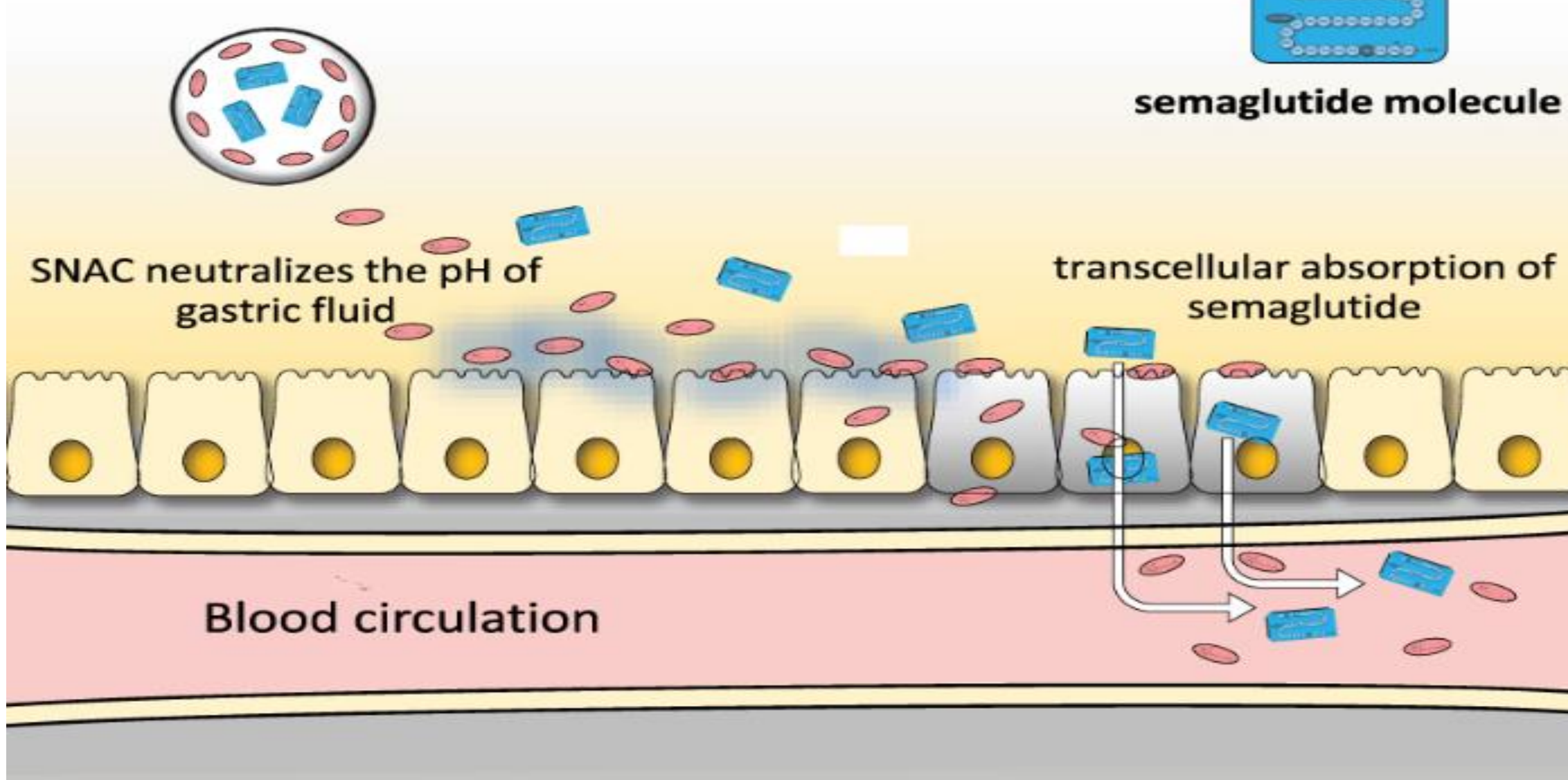
SNAC = Sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) Amino) Caprylate - salkaprozatnatrium



Salcaprozate sodium (SNAC) molecule



semaglutide molecule



SNAC neutralizes the pH of gastric fluid

transcellular absorption of semaglutide

Blood circulation

Låg absolut biotillgänglighet
Variabel absorption

Lång halveringstid
Daglig administrering

Minskar de dagliga fluktuationerna



REGION
SÖRMLAND

Indikationer

- Vid otillräckligt kontrollerad typ 2 diabetes för att förbättra den glykemiska kontrollen som **ett komplement till kost och motion**
- **I kombination** med andra läkemedel för diabetes
- **Som monoterapi** när metformin är olämpligt pga intolerans eller kontraindikationer

FYSS 2017

650 sidor om fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling. Ett oundgängligt verktyg för alla som förskriver fysisk aktivitet på recept.

Beställ ditt exemplar i dag!

Om FYSS 2017

FYSS är en evidensbaserad handbok som beskriver hur fysisk aktivitet kan användas för att förebygga och behandla en mängd olika sjukdomstillstånd. Boken riktar sig i första hand till hälso- och sjukvårdspersonal som ett beslutstöd vid rådgivning om fysisk aktivitet. Boken vänder sig också till alla andra som arbetar med att främja fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling och kan med fördel användas som kurslitteratur. Boken är indelad i en allmän del och en diagnosspecifik del.

Del 1 behandlar bland annat:

- Begrepp och definitioner, bedömning och utvärdering av fysisk aktivitet samt metoder för individanpassning
- Biologiska effekter av fysisk aktivitet samt fysisk aktivitet som prevention
- Rekommendationer om fysisk aktivitet för olika grupper (vuxna, barn och ungdomar, äldre, gravida, personer med medfödda hjärtfel samt personer med fysiska eller intellektuella funktionsnedsättningar)
- Fysisk aktivitet vid infektioner, stress, sömnbesvär, muskuloskeletal besvär samt besvär under klimakteriet.

Del 2 ger en evidensbaserad och detaljerad rekommendation om fysisk aktivitet vid 34 olika diagnoser inom ämnesområdena:

- Kardiovaskulära och pulmonella sjukdomar
- Metabola/endokrina sjukdomar
- Neurologiska sjukdomar
- Rörelseapparats sjukdomar
- Inflammatoriska sjukdomar
- Psykiatriska sjukdomar och beroendestillstånd
- Långvariga utbredda smärttillstånd
- Cancer
- Kronisk njursjukdom, polycystiskt ovariesyndrom och psoriasis.

FYSS 2017 ges ut av Läkartidningen Förlag på uppdrag av YFA, Yrkesföreningar för Fysisk Aktivitet, och finns att beställa på Lakartidningen.se/böcker. Boken är cirka 650 sidor och kostar 290 kr + moms. Frakt tillkommer.

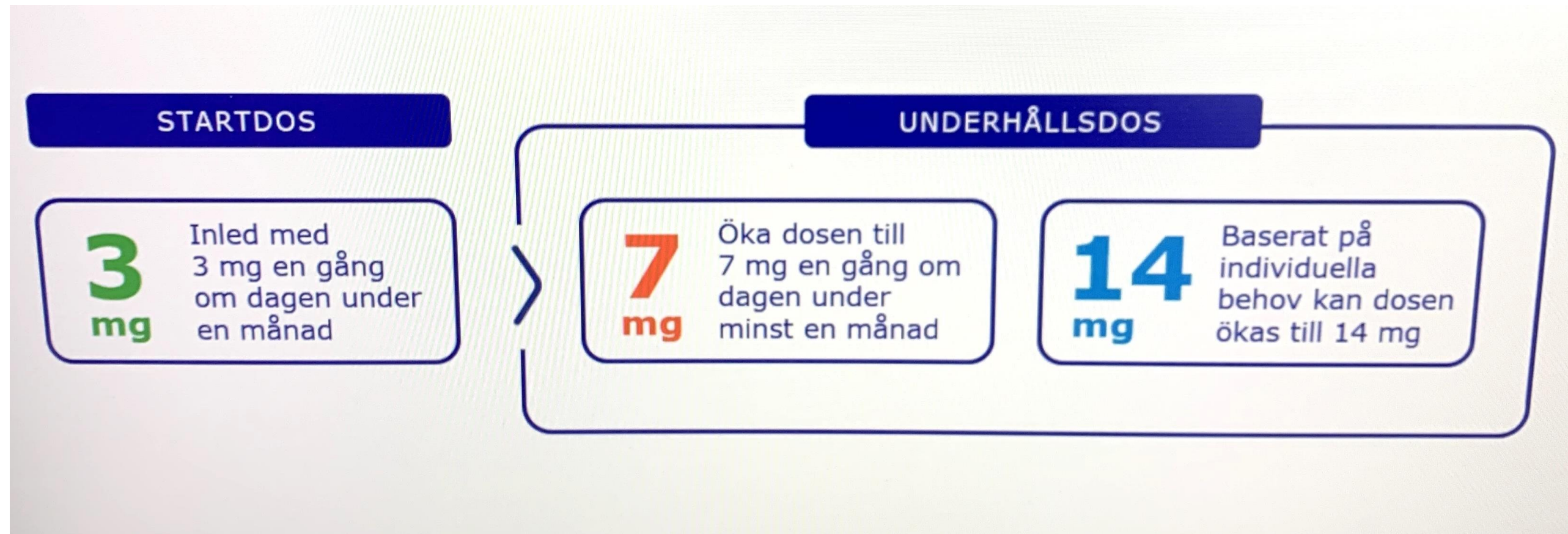


Läkartidningen
Förlag AB



REGION
SÖRMLAND

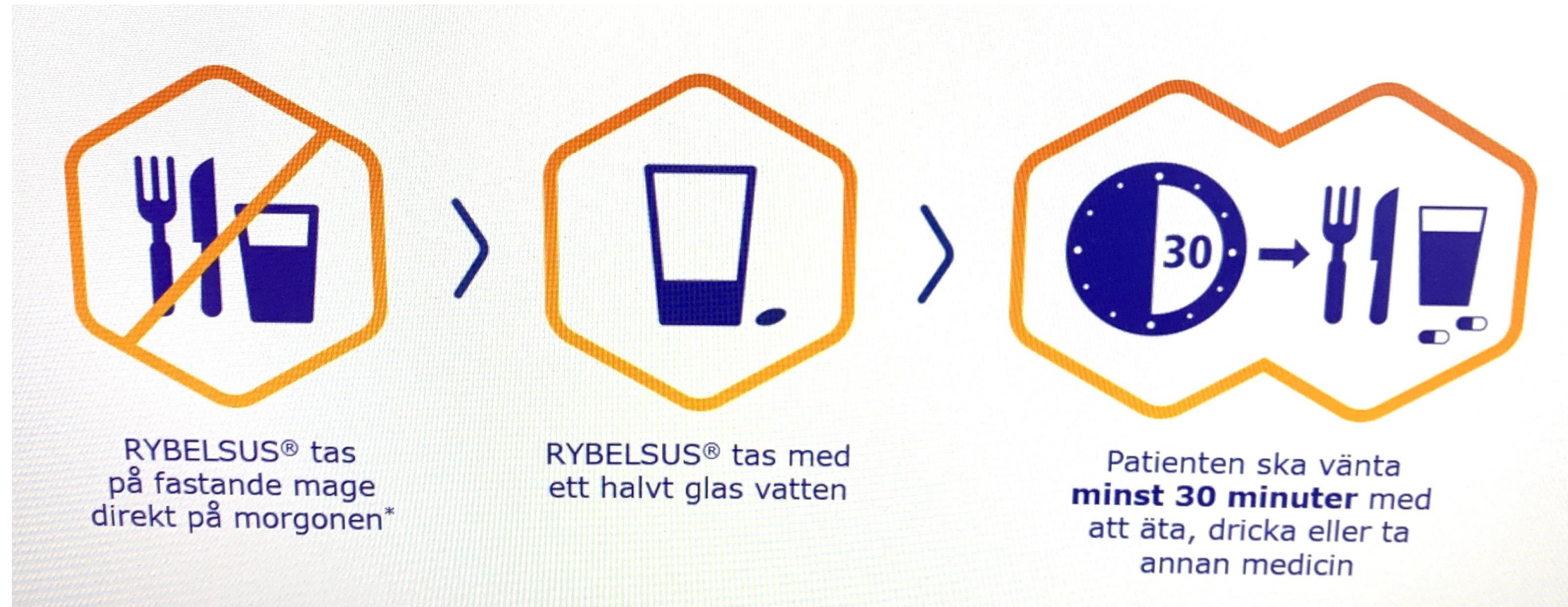
Dosering och administrationssätt



Max-dos = 14 mg/dag som EN tablett, ej två 7 mg-tabletter

Lång halveringstid betyder att steady-state uppnås efter 4-5 veckors behandling

Dosering och administrationsätt



Längre period av fasta efter dos ger högre absorption

Hög variabilitet av absorptionen mellan olika personer

Dosering och administrationsätt

- Metformin, SGLT2-hämmare el glitazon behöver *ingen* dosändring vid kombination
- SU och eller insulin – *övertväg dosreduktion* vid kombination

Inga dosjusteringar för specifika patientgrupper



✓ **Njursvikt**
Ingen dosjustering vid mild, måttlig eller svår njursvikt ($\text{GFR} \geq 15 \text{ ml/min per } 1,73 \text{ m}^2$).^{1,2} Användning i slutskede av njursjukdom är inte rekommenderat.¹



✓ **Äldre**
Ingen dosjustering krävs på grund av ålder. Erfarenheten från behandling av patienter ≥ 75 år är begränsad.¹



✓ **Nedsatt leverfunktion**
Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion. Erfarenheten från användning av RYBELSUS® hos patienter med svår nedsättning av leverfunktionen är begränsad. När dessa patienter behandlas med RYBELSUS® ska försiktighet iakttas.^{1,3}

Övergång mellan po och sc administrering

- Inte enkel att förutse pga den höga variabiliteten hos peroralt semaglutid
- Exponering efter po semaglutid 14 mg en gång dagligen är jämförbar med subkutan semaglutid 0,5 mg en gång i veckan
- **sc till po** – 0,5 mg inj/v övergång till 7-14 mg/dag – dag 1-7 efter senaste injektion
- **po till sc** – 14 mg/dag po övergång till 0,5 mg inj/v – börja dagen efter senaste po dos
- Peroral dos som är ekvivalent med 1,0 mg subkutan semaglutid har inte fastställts och därför ska *ingen övergång till tabletter ske vid sc dos 1,0 mg/v!*



Varningar och försiktighet

- Inte användas vid typ 1 diabetes – Ketoacidoserisk!
- Ej till hjärtsvikt NYHA-klass 4
- Ingen erfarenhet efter bariatrisk kirurgi
- Diabetesretinopati? – sågs vid **sc** behandling + insulin
- Absorptionen "normalfördelad" – *2-4% svarar inte alls!*

Interaktioner

- Andra perorala läkemedel (inklusive levothyroxin) tas **efter** att Rybelsus administrerats och **minst 30 minuters** väntetid är uppnådd eller vid en helt annan tidpunkt om det passar bättre
- Rybelsus initiering kräver ingen reduktion av levothyroxindosen
- Monitorering av thyroideahormon och behandling ska ske enligt den generella kliniska praxis som redan finns



Biverkningar

Utökad övervakning!

Viktigt att rapportera
misstänkta biverkningar!

Tabell 1 Biverkningar från kontrollerade fas 3a-studier

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi vid användning med insulin eller sulfonureid ^a	Hypoglykemi vid användning med andra perorala diabetesmedel ^a Minskad aptit		
Ögon		Komplikationer av diabetesretinopati ^b		
Hjärtat			Ökad hjärtfrekvens	
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkningar Buksmärta Spänd buk Förstoppning Dyspepsi Gastrit Gastroesofageal reflux Flatulens	Rapningar	Akut pankreatit
Lever och gallvägar			Kolelitis	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet		
Undersökningar		Förhöjt lipas Förhöjt amylas	Viktninskning	

0,1 % SU/övriga
1,1 % insulin

Sannolikt låg men
var uppmärksam

^a) Hypoglykemi definieras som blodglukos <3,0 mmol/l eller <54 mg/dl

^b) Komplikationer av diabetesretinopati är en kombination av fotokoagulation av näthinna, behandling med intravitreal medel, glaskroppsbildning och diabetesrelaterad blindhet (mindre vanlig). Frekvensen baseras på den kardiiovaskulära utfallsstudien med subkutant semaglutid, men det kan inte uteslutas att den identifierade risken för komplikationer av diabetesretinopati även gäller Rybelsus.



Det totala antalet första MACE var 137: 61 (3,8%) med semaglutid och 76 (4,8%) med placebo.

Analysen av tid till första MACE resulterade i en hazardkvot på 0,79 [0,57; 1,11]_{95% CI}.

PIONEER 6

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

Mansoor Husain, M.D., Andreas L. Birkenfeld, M.D., Morten Donsmark, Ph.D., Kathleen Dungan, M.D., M.P.H., Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Denise R. Franco, M.D., Ole K. Jeppesen, M.Sc., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Ofri Mosenzon, M.D., Sue D. Pedersen, M.D., Cees J. Tack, M.D., Mette Thomsen, M.D., D.M.Sc., Tina Vilsbøll, M.D., D.M.Sc., Mark L. Warren, M.D., and Stephen C. Bain, M.D., for the PIONEER 6 Investigators*

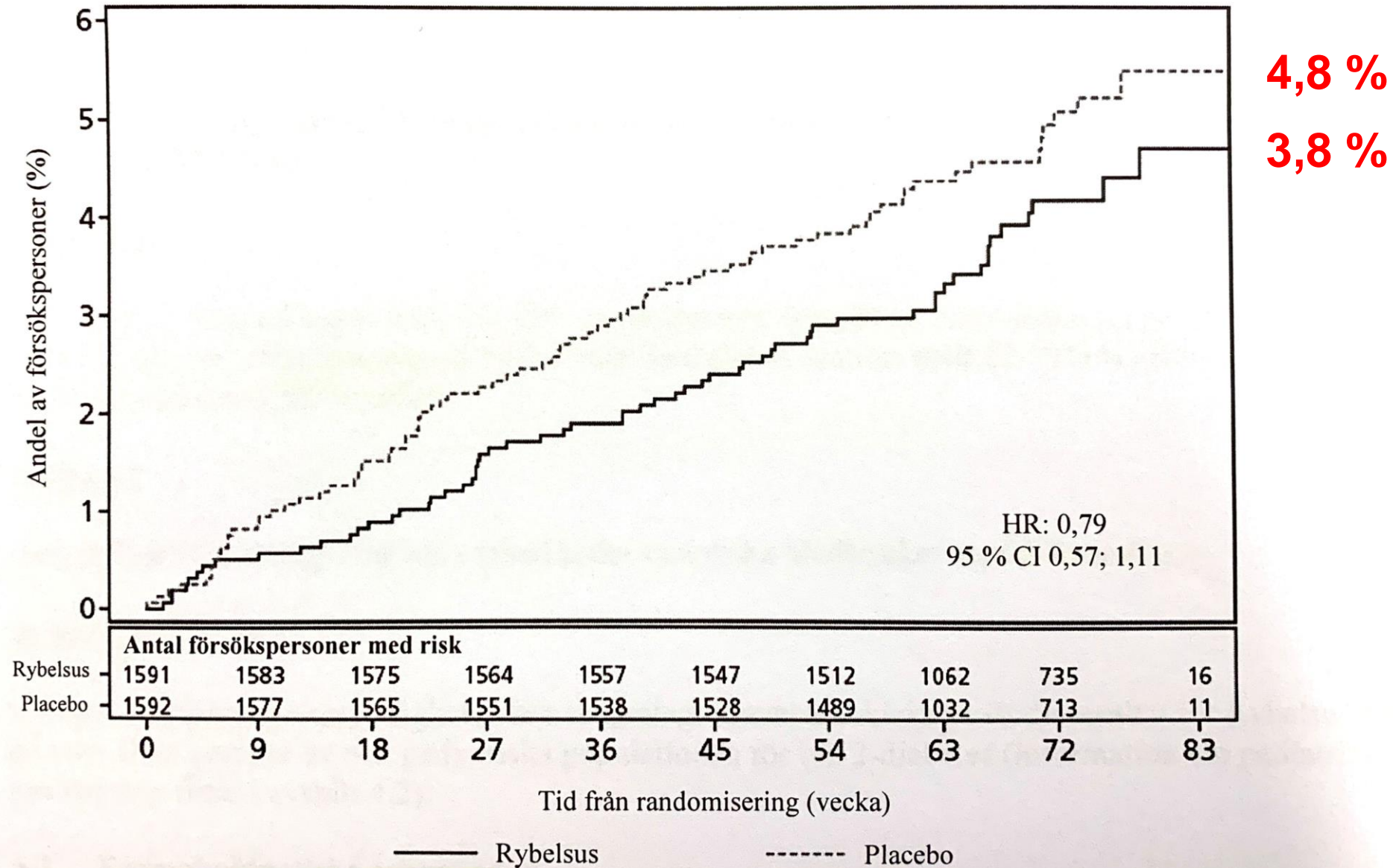


Diagram över kumulativ incidens av primärt utfall (en komposit av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke) med icke-kardiovaskulär död som konkurrerande risk.

Förkortningar: CI: konfidensintervall, HR: hazardkvot

Bild 1 Kumulativ incidens av första händelse av MACE i PIONEER 6



REGION
SÖRMLAND

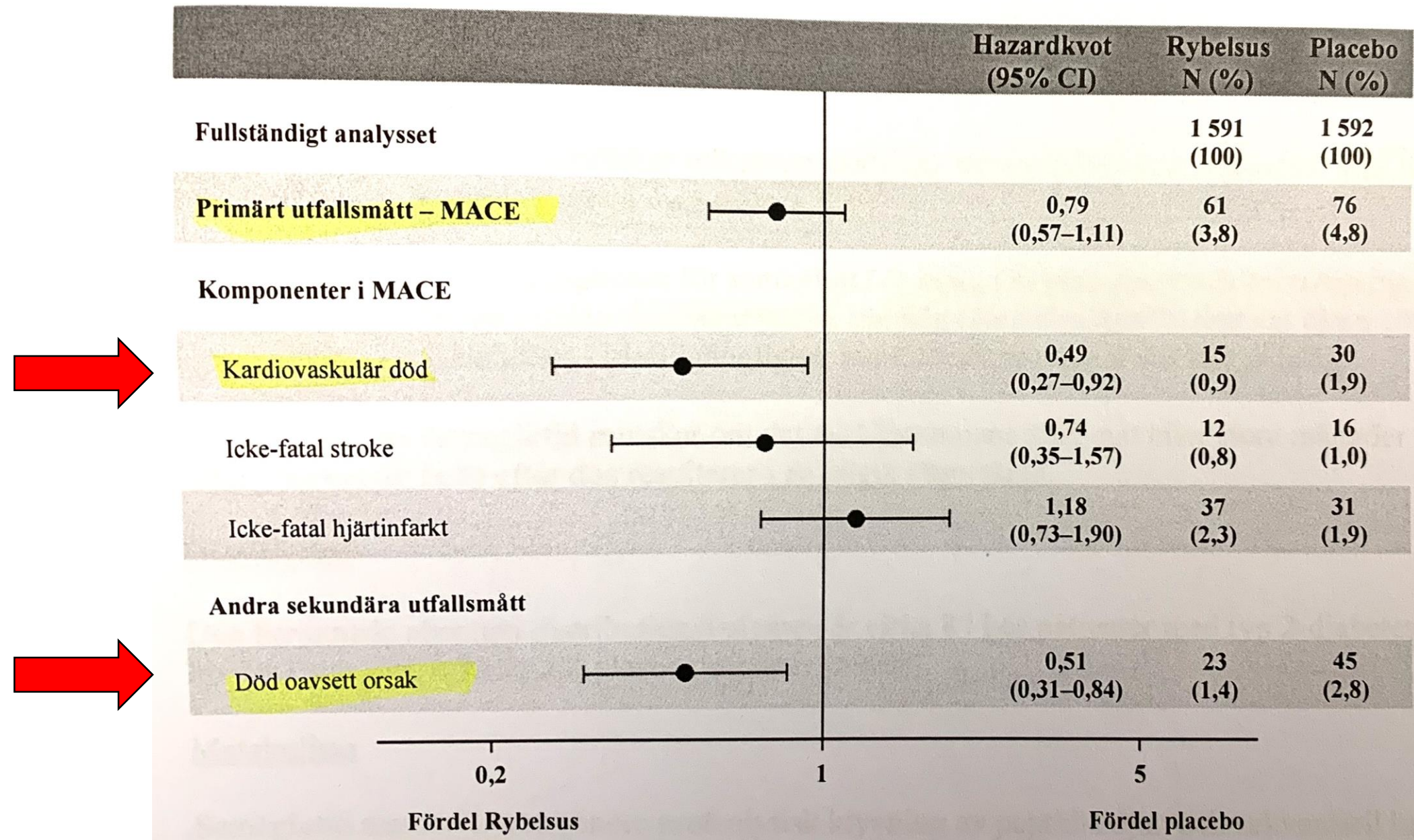


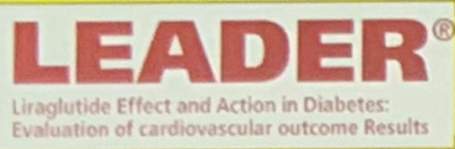
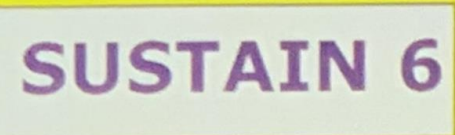



Bild 2 Behandlingseffekt för primärt sammansatt utfallsmått, dess komponenter och död oavsett orsak (PIONEER 6)

SGLT-2 inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists

Impact on MACE

Trial	Drug class Compound	Patients	HbA1c %	Endpoint (MACE)	Reduction (%) Absolute Relative			
SGLT-2 inhib		Type 2 diabetes high CV risk		CV death MI Stroke				
 EMPA-REG OUTCOME®	Empagliflozin					8.0 - 0.2	1.6	14
 CANVAS Program	Canagliflozin					8.1 - 0.6	--	14
GLP-1 RA								
 LEADER ® Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results	Liraglutide	7.7 - 0.4	1.9	13				
 SUSTAIN 6	Semaglutide	7.3 - 0.8	2.3	26				
 Harmony Outcomes	Albiglutide	7.7 - 0.5	2.0	22				

REWIND - dulaglutide

PIONEER 6 – po semaglutide

1,4 %

1,0 %

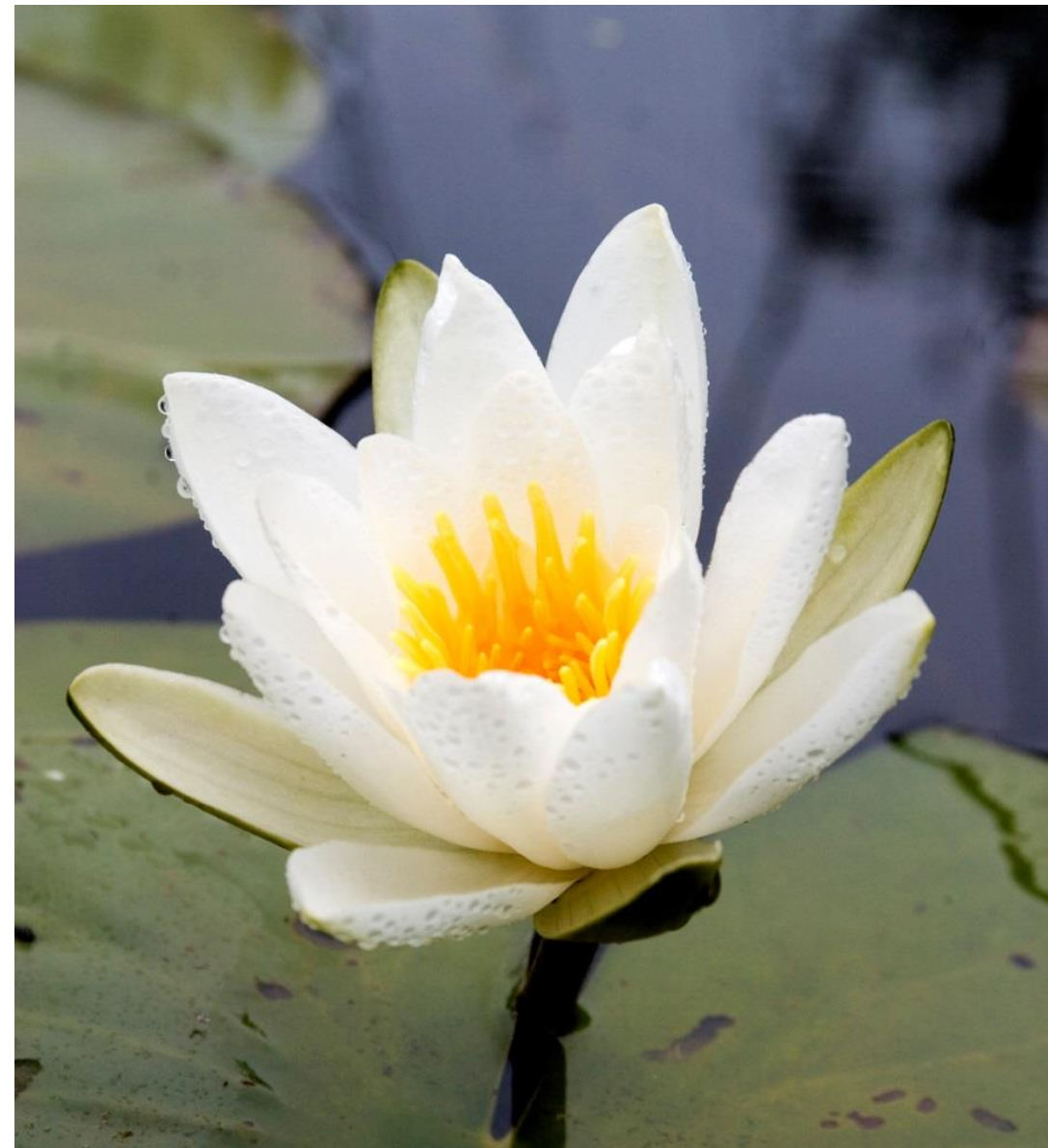
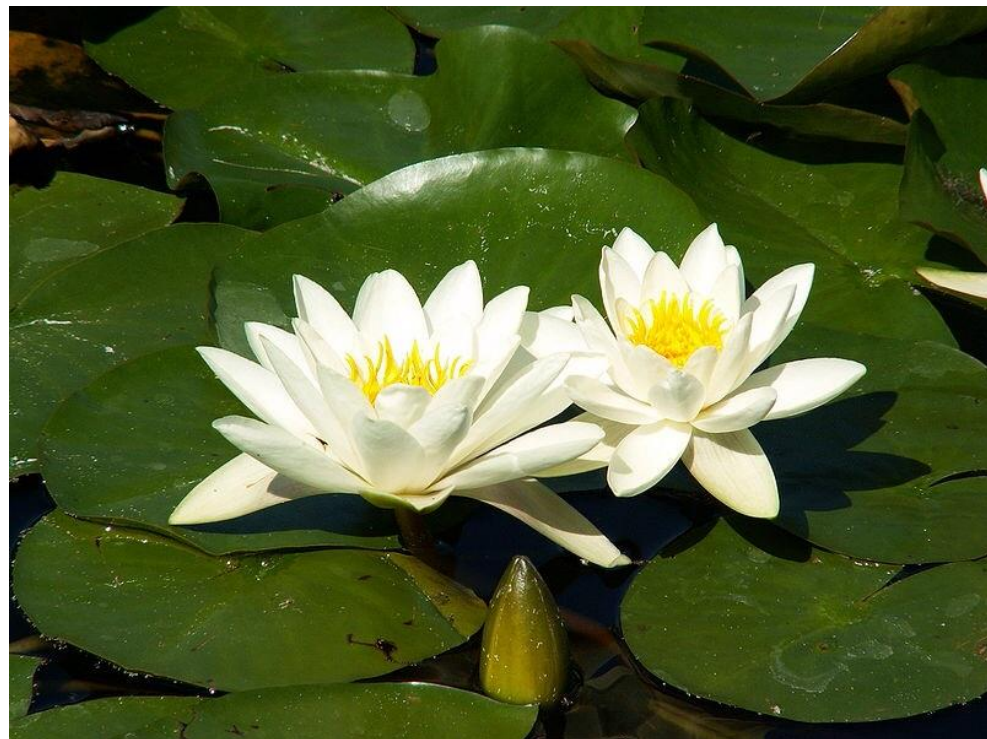
10 %

21 %

Hur ska vi förskriva?

- Utifrån ssk patientkaraktäristika – patientcentrerade
- Hänsyn till specifika faktorer – ex spruträdsla
- Behandlingsplan
- Uppföljning 3-6 månader Utvärdera – planera framåt!

**Tack för
uppmärksamheten!**



REGION
SÖRMLAND