ZYPADHERA®

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

Weitere informative Folien

CHEPLA PHARM

Vorstellung einer modernen Behandlungsoption

INDIKATION: ZypAdhera® ist zugelassen für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie, die während einer akuten Behandlung hinreichend mit oralem Olanzapin stabilisiert wurden.

- Olanzapin in Form einer langwirksamen Depotformulierung
- Wahlweise 2- oder 4-wöchiges Injektionsintervall möglich
- Ohne orale Zusatzgabe
- Rascher Wirkeintritt bereits nach Tag 3 bei zwei von drei geprüften Dosierungen in einer 8-wöchigen Studie
- Vergleichbare Wirksamkeit wie orales Olanzapin über 24 Wochen
- Vergleichbares Verträglichkeitsprofil wie orales Olanzapin mit Ausnahme von injektionsbedingten Nebenwirkungen (u. a. des Postinjektions-Syndroms)

Die vollständigen Angaben zur Verordnung von ZypAdhera® sowie das vollständige Sicherheitsprofil entnehmen Sie bitte der Fachinformation zu ZypAdhera®.

Ziele der Schulung

INDIKATION: ZypAdhera® ist zugelassen für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie, die während einer akuten Behandlung hinreichend mit oralem Olanzapin stabilisiert wurden.

Ziele der Schulung:

- Erkennen eines Postinjektions-Syndroms in der klinischen Praxis
- Maßnahmen zur Handhabung des Risikos für das Auftreten eines Postinjektions-Syndroms
- Maßnahmen, die bei Auftreten eines Postinjektions-Syndroms zu ergreifen sind
- Sichere Unterscheidung von ZypAdhera® und Zyprexa® i.m. zur Herstellung einer Injektionslösung zur Vermeidung von Medikationsfehlern
- Maßnahmen zur Überwachung von Patienten hinsichtlich Stoffwechselveränderungen
- Kenntnis der Dosierungsempfehlungen der Fachinformation von ZypAdhera®

Vergleichbare Dosierungen zwischen oralem Olanzapin und Olanzapin-Depot

Zieldosis Olanzapin oral	Empfohlene Anfangsdosis Olanzapin-Depot	→	Erhaltungsdosis Olanzapin-Depot nach 2 Monaten
10 mg/Tag	210 mg/2 Wochen oder 405 mg/4 Wochen	**2 Monate**	150 mg/2 Wochen oder 300 mg/4 Wochen
15 mg/Tag	300 mg/2 Wochen		210 mg/2 Wochen oder 405 mg/4 Wochen
20 mg/Tag	300 mg/2 Wochen		300 mg/2 Wochen

Olanzapin-Depot in Dosierungen höher als 405 mg alle 4 Wochen bzw. 300 mg alle 2 Wochen wurde nicht untersucht

<u>INDIKATION</u>: ZypAdhera® ist zugelassen für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie, die während einer akuten Behandlung hinreichend mit oralem Olanzapin stabilisiert wurden.

Vergleich ZypAdhera® und Zyprexa 10 mg i.m.®

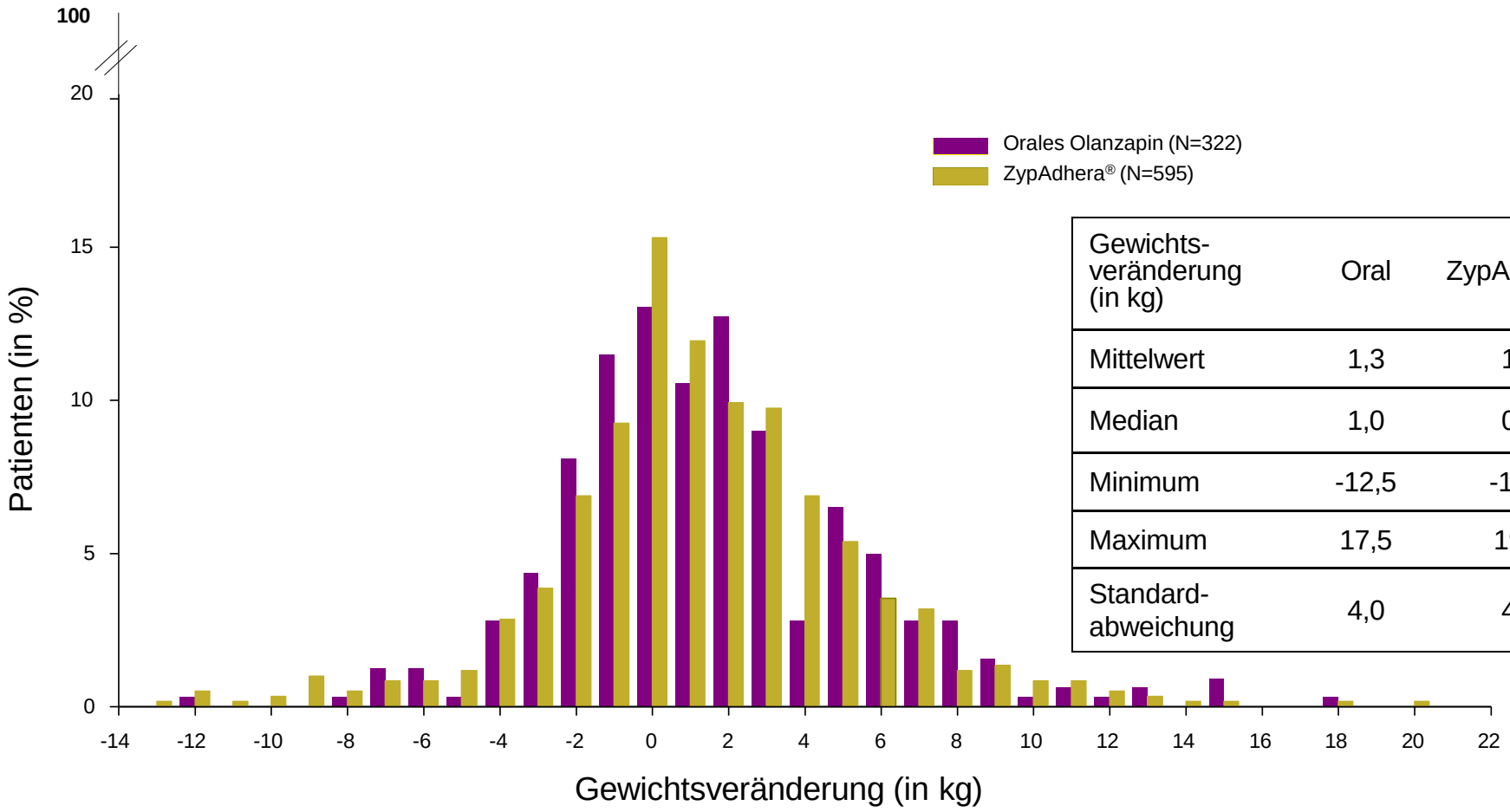
Kategorie	ZypAdhera®	Zyprexa 10 mg® i.m.
Indikation laut Fachinformation	**Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie, die während einer akuten Behandlung hinreichend mit oralem Olanzapin stabilisiert wurden**	**Agitation bei Patienten mit Schizophrenie/ manischen Episoden (…)**
Wirkstoff	Olanzapin Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension	Olanzapin Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Formulierung	Olanzapinpamoat-Suspension	Olanzapinlösung
Injektionstechnik	Intramuskulär, ausschließlich gluteal	Intramuskulär
Dosierungen	150 mg/2 Wochen, 210 mg/2 Wochen, 405 mg/4 Wochen, 300 mg/2 Wochen, 300 mg/4 Wochen	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg
Farbe der Verschlusskappen/ Packungsbeschriftung	Terracotta (210 mg), blassgrün (300 mg), blau (405 mg)	Violett
Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung	Mit dem in der Packung enthaltenen Lösungsmittel	Mit sterilem Wasser für Injektionszwecke
Aussehen der Medikation in der Spritze	Gelb, undurchsichtig, milchig-trüb	Gelb, durchsichtig, klar

ZypAdhera®-Spritze

Zyprexa 10mg i.m.®-Spritze

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

Vergleichbare Veränderung des Gewichts unter ZypAdhera® und unter oralem Olanzapin über 24 Wochen*



Gewichts-veränderung (in kg)	Oral	ZypAdhera®
Mittelwert	1,3	1,0
Median	1,0	0,7
Minimum	-12,5	-13,4
Maximum	17,5	19,5
Standard-abweichung	4,0	4,1

Anmerkung: Bei Baseline sind die Patienten bereits 4-8 Wochen mit oralem Olanzapin behandelt worden. Die mittlere Gewichtszunahme in diesem Zeitraum betrug 1,06 kg.
ZypAdhera® = Olanzapin als langwirksame Injektion

* ab Baseline

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

McDonnell et al. Hum Psychopharmacol. 2011 Aug;26(6):422-33.

Dosisbezogene Veränderungen unter ZypAdhera®

In einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Studie mit ZypAdhera® in 3 unterschiedlichen festen Dosierungen bei Patienten mit Schizophrenie wurden hinsichtlich der dargestellten Verträglichkeitsparameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Dosisgruppen festgestellt.

	ZypAdhera®-Dosis		
	150 mg/2 Wo.	405 mg/4 Wo.	300 mg/2 Wo.
Körpergewicht (kg)†	0,67	0,89	1,70*
Prolaktin (µg/l)†	-5,61	-2,76	3,57*^
Nüchtern-Triglyceride‡	6,5 %	9,8 %	24,5 %*^

† mittlere Veränderung
‡ Veränderung zwischen dem Referenzwert (Baseline) und dem Höchstwert (beliebiger Zeitpunkt) (in %)

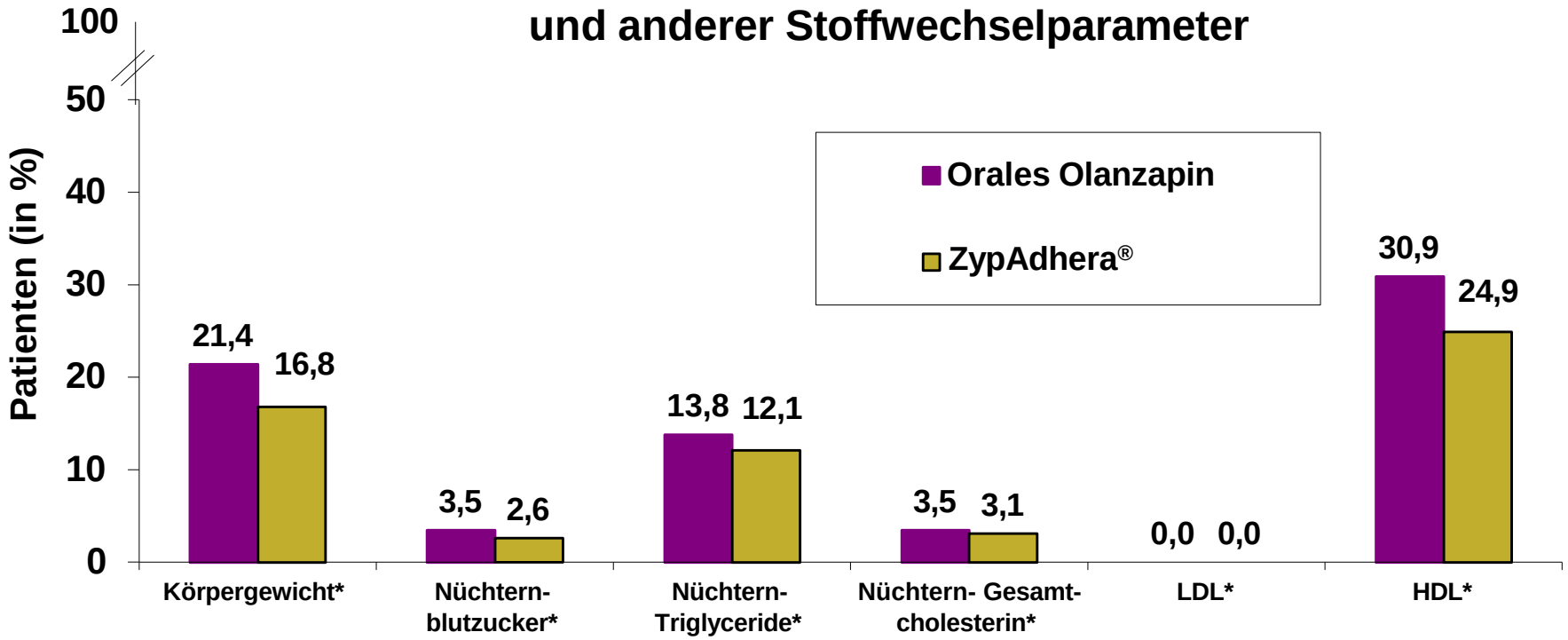
*p < 0,05 versus 150 mg/2 Wo. Olanzapin-Depot
^p < 0,05 versus 405 mg/4 Wo. Olanzapin-Depot

Kane, Detke, Naber et al. Am J Psychiatry. 2010;167:181-189.

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

Vergleichbare Stoffwechselprofile für ZypAdhera® und orales Olanzapin über 24 Wochen

Potenziell klinisch relevante° Veränderungen des Körpergewichts und anderer Stoffwechselparameter



Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen

* von einem Baseline-Spiegel

°Definition „potenziell klinisch relevant“: Körpergewicht: Veränderung um ≥ 7 % gegenüber Baseline; Nüchternblutzucker: ≥ 7 mmol/l nach einem Baseline-Spiegel < 5,56 mmol/l; Nüchtern-Triglyceride: ≥ 2,26 mmol/l nach einem Baseline-Spiegel < 1,69 mmol/l; Nüchtern-Gesamtcholesterin: ≥ 6,21 mmol/l nach einem Baseline-Spiegel < 5,17 mmol/l; LDL: ≥ 4,13 mmol/l nach einem Baseline-Spiegel < 2,58 mmol/l; HDL: < 1,03 mmol/l nach einem Baseline-Spiegel ≥ 1,03 mmol/l

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

McDonnell et al. Hum Psychopharmacol. 2011 Aug;26(6):422-33.

Stoffwechselüberwachung

- ***Körpergewicht***
  - Eine Gewichtszunahme ≥ 7 % des Ausgangskörpergewichtes war sehr häufig und ≥ 15 % des Ausgangskörpergewichtes war häufig.
  - Eine Gewichtszunahme ≥ 25 % des Ausgangskörpergewichtes war bei Langzeitgabe sehr häufig.
  - **Das Körpergewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden,** z.B. vor Behandlungsbeginn mit ZypAdhera® , dann nach 4, 8 und 12 Wochen und quartalsweise während der gesamten Behandlungsdauer.

- ***Hyperglykämie und Diabetes***
  - Eine Hyperglykämie und/oder Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurden selten berichtet, gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma, einschließlich einiger letaler Fälle.
  - **Patienten, die mit Antipsychotika – einschließlich ZypAdhera® – behandelt werden, sollten auf Symptome einer Hyperglykämie beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder entsprechenden Risikofaktoren sollten regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Blutzuckerwerte überwacht werden.**
  - **Eine angemessene ärztliche Überwachung in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika ist ratsam,** z.B. Bestimmung des Blutzuckers vor Beginn der ~~Behandlung mit ZypAdhera®, erneut nach 12 Wochen und danach in jährlichem Abstand.~~

- ***Veränderungen der Lipidspiegel***
  - Bei mit Olanzapin behandelten Patienten wurden unerwünschte Veränderungen der Lipidwerte beobachtet.
  - Lipidveränderungen sind zu behandeln, wie es klinisch erforderlich ist.
  - **Patienten, die mit Antipsychotika – einschließlich ZypAdhera® – behandelt werden, sollten in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika regelmäßig hinsichtlich der Lipidwerte überwacht werden,** ~~z.B. vor Behandlungsbeginn mit ZypAdhera® , nach~~ 12 Wochen und danach im Abstand von 5 Jahren.

Leitlinien für die Überwachung von Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden

Angemessene Überwachung des Körpergewichts, des Blutzuckerspiegels und der Lipidspiegel:

- **Bitte richten Sie sich nach den *national geltenden Leitlinien* für die Überwachung von Patienten, die mit Neuroleptika behandelt werden.**

Tabelle 4.4a. Metabolische Untersuchung unter Anitpsychotikatherapie[1]

Bestimmungen	Beginn	erste 4 Wochen	erste 3 Monate	alle 3 Monate	jährlich
Körpergewicht (BMI)	x	x	x	x	
Hüftumfang	x	x	x	x	
Blutdruck	x	x	x	x	
Nüchternserumglukose	x	x	x		x
Nüchternblutfette	x	x	x		x

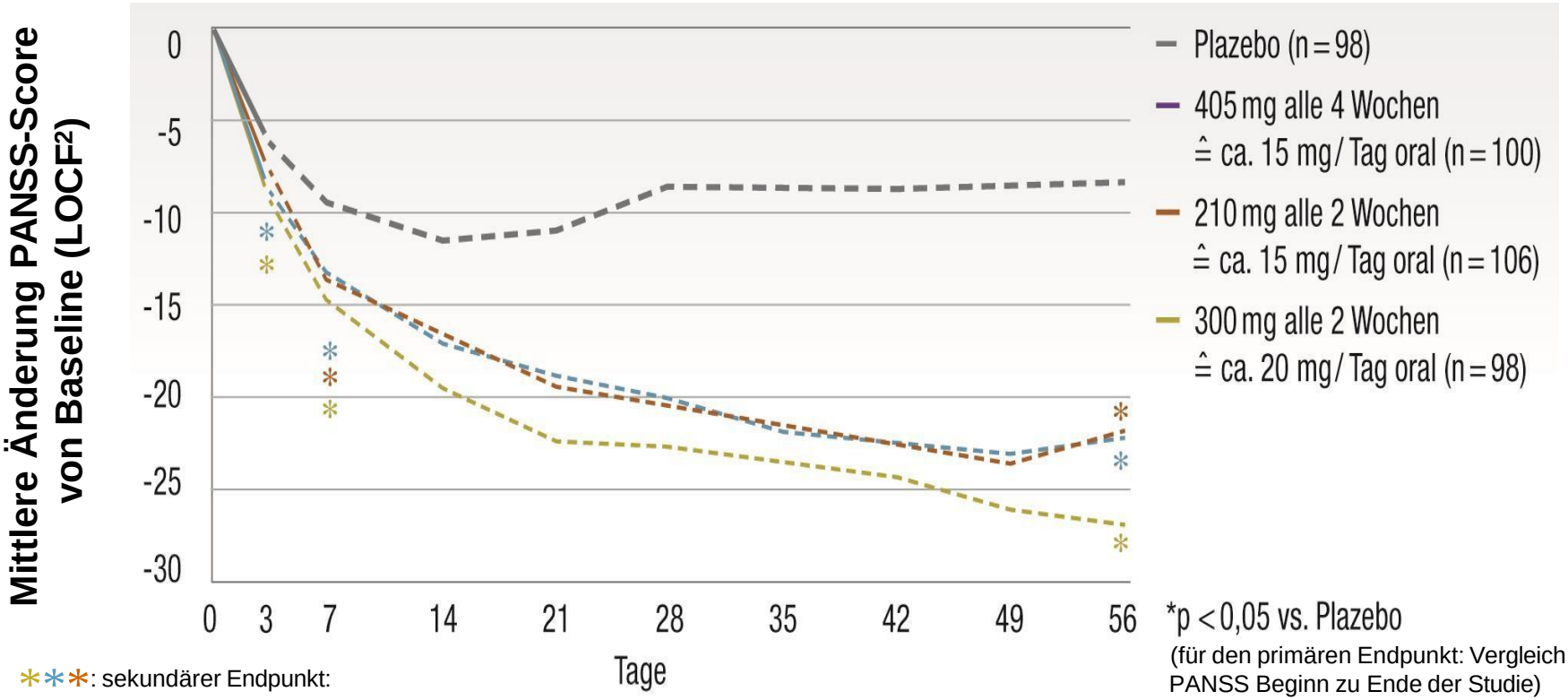
(in Anlehnung an: Consensus Statement der American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity 2004)

[1] DGPPN Leitlinie, S3-Leitlinie Schizophrenie AWMF-Register Nr. 038-009

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

Änderungen im PANSS[1]-Gesamtscore (US-Studie)

Behandlungsdauer (Tage)



(für den primären Endpunkt: Vergleich PANSS Beginn zu Ende der Studie)

***: sekundärer Endpunkt:
mit Vergleich des PANSS innerhalb jeder Visite

Zugabe von oralen Antipsychotika war in der Studie *nicht* erlaubt.

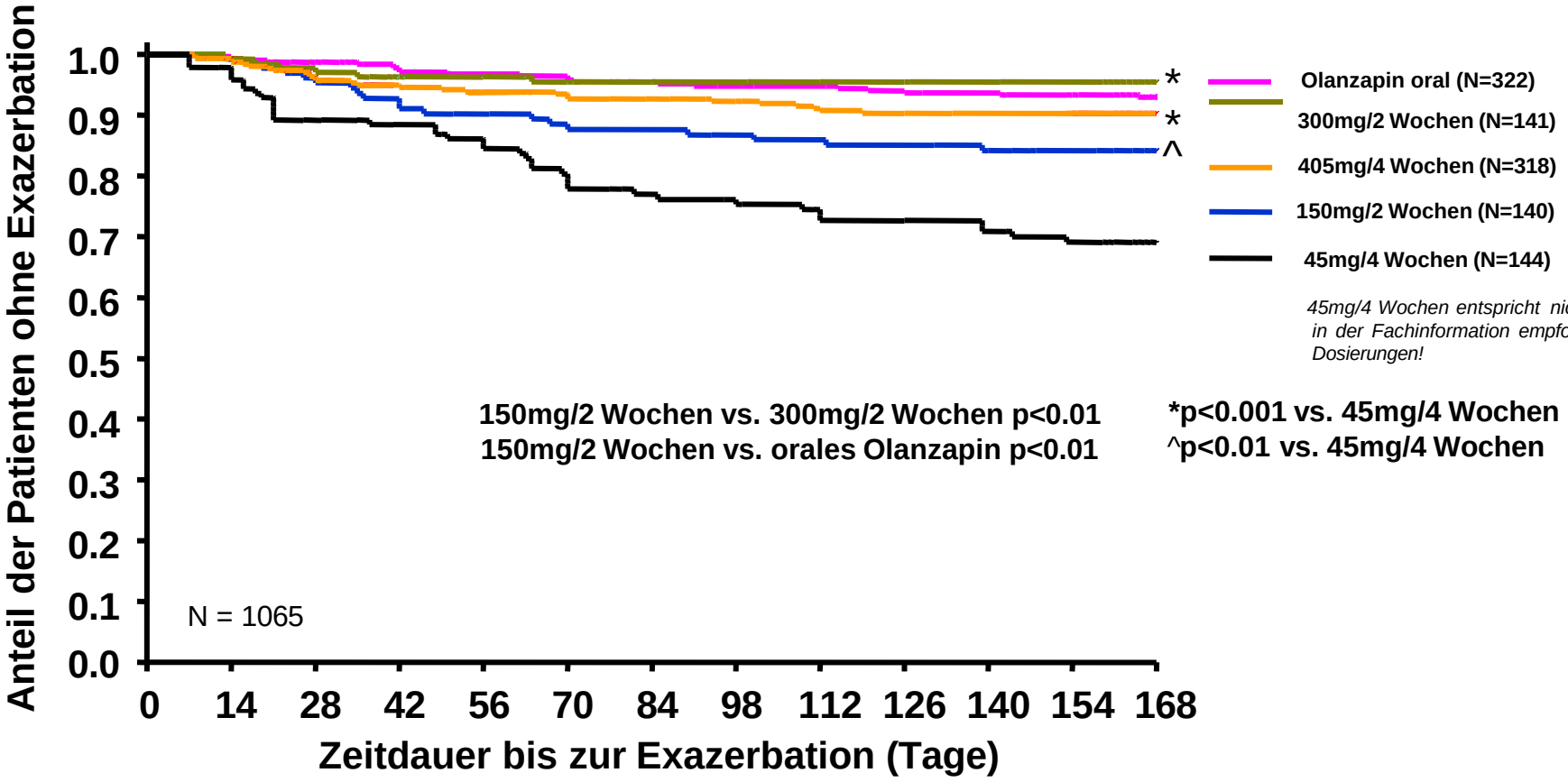
N=404

[1]*PANSS = **P**ositive **a**nd **N**egative **S**ymptoms **S**cale*
[2]*LOCF = **L**ast **O**bservation **C**arried **F**orward*

Lauriello J. et al. J Clin Psychiatry 2008, 69(5):790-799

Weitere informative Folien

Zeitdauer bis zur Exazerbation[1] (EU-Studie)



45mg/4 Wochen entspricht nicht den in der Fachinformation empfohlenen Dosierungen!

150mg/2 Wochen vs. 300mg/2 Wochen p<0.01
150mg/2 Wochen vs. orales Olanzapin p<0.01

***p<0.001 vs. 45mg/4 Wochen**
^p<0.01 vs. 45mg/4 Wochen

Zugabe von oralen Antipsychotika war *nicht* erlaubt

[1]Exazerbation wurde a priori definiert als Zunahme von Positivsymptomen oder als ein Krankenhausaufenthalt als Folge von Positivsymptomen.

Kane et al. *Am J Psychiatry*. 2010;167:181-189.

Weitere informative Folien

Was ist ein Postinjektions-Syndrom?

Postinjektions-Syndrom[1]:

- Auftreten in Zusammenhang mit übermäßig hohen Olanzapin-Plasmaspiegeln.
- Das klinische Bild entspricht in vielerlei Hinsicht den Symptomen einer Überdosierung mit oralem Olanzapin.
- Die meisten dieser Patienten entwickelten die folgenden Symptome:
  - **Delir:** einschließlich Verwirrtheit, Desorientiertheit, Agitation, Angst und anderen kognitiven Beeinträchtigungen

    und/oder
  - **Sedierung:** reichend von einem leichten Schweregrad bis zum Koma (in einem Fall bis 12 Stunden Dauer)
- **Andere berichtete Symptome:** extrapyramidale Symptome, Sprechstörungen, Ataxie, Aggression, Schwindel, Schwäche, Hypertension und Krampfanfälle
- Das Postinjektions-Syndrom tritt typischerweise mit zunächst leichten Symptomen auf, die im Verlauf an Zahl und/oder Schwere zunehmen.
- Das klinische Bild kann an eine Alkoholintoxikation erinnern.

Klinische Erfahrungen – Stand 2013[2]

- Die Mehrzahl der Postinjektions-Syndrome tritt innerhalb der ersten Stunde nach Injektion auf
- Nach Markteinführung: Keine Meldung eines Postinjektions-Syndroms später als 3 Stunden nach Injektion
- Daher wird die Wahrscheinlichkeit des Auftretens später als nach 3 Stunden als sehr gering angesehen

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

1 Detke et al. BMC Psychiatry 2010;10:43.

2 EMA-Website, accessed 25-Nov-2022: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000890/

Klinisches Bild und Symptome der Patienten mit einem Postinjektions-Syndrom*

N=30		Zu jedem beliebigen Zeitpunkt aufgetreten n(%)
Sedierung (z.B. Somnolenz, Sedierung, Bewusstlosigkeit)	12(40)	26(87)
Sprachstörungen (z. B. Dysarthrie)	7(23)	21(70)
Allg. Unwohlsein, Schwindel- oder Schwächegefühl	19(63)	20(67)
Kognitive Beeinträchtigung (z.B. Desorientiertheit, Verwirrtheit)	8(27)	17(57)
Motorische Störungen (z.B. Ataxie)	7(23)	12(40)
Agitation, Aggressivität, Gereiztheit, Angst, Unruhe+	2(7)	9(30)
EPS°, Akathisie, unwillkürliche Bewegungen und erhöhter Tonus der Extremitäten	3(10)	7(23)
Arterielle Hypertension	1(3)	2(7)
Möglicher Krampfanfall	0(0)	2(7)

+*Unruhe kann ein Zeichen von EPS (Akathisie) sein.* °*EPS = extrapyramidal-motorische Störungen* *bei ca. 45.000 Injektionen in 2054 Patienten

Symptome in Gruppen zusammengefasst; alle Quellen; n=Anzahl der berichtenden Symptome bei 30 Ereignissen.

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

Detke et al. *BMC Psychiatry* 2010; 10:43.

Mögliche Ursachen und Mechanismen des PIS und Vorsichtsmaßnahmen bei der Injektion

Mögliche Ursachen und Mechanismen des Postinjektions-Syndroms

- ZypAdhera® ist im Blut leichter löslich als im Muskelgewebe.
- Der Kontakt mit einem größeren Blutvolumen bewirkt, dass ein Teil der Dosis zu rasch freigesetzt wird. Als Ursache für einen solchen Kontakt kommen die folgenden Ereignisse in Frage:
  - Injektion eines Teil des Volumens in die Blutbahn
  - Verletzung eines Blutgefäßes bei der intramuskulären Injektion (Anritzen oder Anstechen)
  - Größere Blutung am Injektionsort

Vorsichtsmaßnahmen bei der Injektion

- Die Gefahr eines Postinjektions-Syndroms besteht bei jeder Injektion von ZypAdhera®.
- Eine gute Injektionstechnik ist sehr wichtig:
  - ZypAdhera® muss tief intramuskulär gluteal injiziert werden.
    - Keine intravenöse oder subkutane Injektion
    - Keine Injektion in den M. deltoideus
  - Vor der Injektion ausreichend lange aspirieren und sicherstellen, dass kein Blut im Spritzenkolben sichtbar ist.

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

McDonnell et al. BMC Psychiatry 2010;10:45.

Häufigkeit des Postinjektions-Syndroms in den klinischen Studien vor der Marktzulassung

Ereignisse in den klinischen Studien vor der Marktzulassung von ZypAdhera®

- > 2.000 Patienten erhielten ZypAdhera®.
- > 50.000 Injektionen wurden appliziert.
- Ein Postinjektions-Syndrom trat bei 0,07 % der Injektionen auf (2 % der Patienten).
  - In einer Klinik mit 60 Patienten, die jeweils alle 2 Wochen eine Injektion erhalten, entspricht eine Inzidenz von 0,07 % etwa einem Ereignis pro Jahr.

ZypAdhera® aktuelle Fachinformation
Detke et al. Int J Neuropsychopharmacol 2010;13(suppl 1):244.

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

Klinischer Verlauf und Rekonvaleszenz*

Klinischer Verlauf bei Patienten mit Postinjektions-Syndrom

- Ein klinisch relevanter Blutdruckabfall wurde nicht beobachtet.
- Es wurde keine Atmungsdepression beobachtet.
- Bei einigen Patienten kam es zu einem vorübergehenden Bewusstseinsverlust (ca. 23 %).
- Die meisten Patienten wurden zur weiteren Beobachtung bzw. Behandlung hospitalisiert (ca. 77 %).
- Zwei Patienten wurden nach der parenteralen Gabe von Benzodiazepinen prophylaktisch intubiert (es war keine Atmungsdepression festgestellt worden).
- Begleitmedikationen/-substanzen konnten nicht als Risikofaktoren identifiziert werden.

Rekonvaleszenz bei Patienten mit Postinjektions-Syndrom

- Alle Patienten haben sich vollständig erholt, ohne persistierende Symptome und ohne offensichtliche bleibende Folgen.
- Die Zeit bis zur vollständigen Rekonvaleszenz betrug zwischen 1,5 und 72 Stunden.
- Ca. 70 % der Patienten wurden mit ZypAdhera® weiterbehandelt.

*Bei den im Rahmen der Studien aufgetretenen Fälle

Detke et al. BMC Psychiatry 2010; 10:43.

Behandlung des Postinjektions-Syndroms und anschließende antipsychotische Therapie

Behandlung des Postinjektions-Syndroms

- Symptomatische Behandlung
- Eingehende medizinische Überwachung und Kontrolle, bis eine Untersuchung nachweist, dass die Symptome abgeklungen sind.
- Falls die parentale Gabe von Benzodiazepinen für das Management der Symptome des Postinjektions-Syndroms notwendig sein sollten, muss der Patient sorgfältig hinsichtlich übermäßiger Sedierung und kardiorespiratorischer Depression überwacht werden.

Weiterbehandlung nach einem Postinjektions-Syndrom

- Bei Fortsetzung der Therapie mit ZypAdhera®:
  - Die nächste Injektion kann gemäß dem bestehenden Behandlungsplan erfolgen – oder früher, falls dies aufgrund einer Exazerbation der Symptomatik angezeigt erscheint.
  - Eine zeitweilige orale Therapie kann ergänzend in Erwägung gezogen werden.
- Bei Absetzen von ZypAdhera®:
  - Die Wirkungen von ZypAdhera® halten noch eine gewisse Zeit nach dem Absetzen an (die Halbwertszeit beträgt ca. 30 Tage).
  - Bei klinischer Indikation kann eine Behandlung mit einem anderen Antipsychotikum eingeleitet werden.

Sicherheitsvorkehrungen nach Fachinformation

Zu beachten bei <u>jeder</u> Injektion von ZypAdhera®:

Nach der Injektion:

- Patienten müssen in einer medizinischen Einrichtung durch angemessen geschultes Personal für mindestens 3 Stunden beobachtet werden.
- Der Patient muss sich in Sicht- bzw. Hörweite des Personals aufhalten.
- Die Patienten müssen regelmäßig auf Anzeichen eines Postinjektions-Syndroms kontrolliert werden.

<u>Unmittelbar</u> vor dem Verlassen der Einrichtung:

- Sicherstellen, dass der Patient wach und orientiert ist und keine Symptome eines Postinjektions-Syndroms zeigt.
  - Wenn eine Überdosierung vermutet wird, muss eine eingehende medizinische Überwachung und Kontrolle weitergeführt werden bis eine Untersuchung bestätigt, dass die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind.
  - Bei Patienten, die Symptome einer Olanzapin-Überdosierung entwickeln, muss der 3-stündige Beobachtungszeitraum solange verlängert werden, wie es klinisch erforderlich ist.
- Den Patienten anweisen, für den Rest des Tages auf Symptome einer Überdosierung infolge einer Injektionsnebenwirkung zu achten, und in der Lage zu sein, wenn nötig Hilfe zu erhalten.

Nach dem Verlassen der Einrichtung:

- Patienten dürfen für den Rest des Tages kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Zusätzlich zur Fachinformation:

- Patienten wird der Patientenpass ausgehändigt, den sie am Tag der Injektion bei sich tragen müssen.

Detke et al. BMC Psychiatry 2010; 10:43.
ZypAdhera®, aktuelle Fachinformation

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

Weitere Eigenschaften von ZypAdhera®

- Wirksamkeit auf die in der Langzeitbehandlung wichtigen Symptomaspekte – Positiv- und Negativsymptomatik
- Wirkeintritt nach der 1. Injektion – ohne orale Zusatzgabe
- Individuelles, wahlweise 2- oder 4-wöchiges Injektionsintervall
- In 3 Wirkstärken verfügbar
- Fertig gemischte Suspension bis zu 24 Std. stabil
- Lagerung bei Raumtemperatur