

ZYPAdhera™

ZypAdhera

Olanzapinpulver och spädningsvätska till depotsuspension för injektion

Agenda

- Vad är ZypAdhera?
 1. Skillnaden mellan ZypAdhera och Zyprexa IM
 2. Effekt
 3. Dosering
- Vad är postinjektionssyndrom?
- Hur hanteras risken för postinjektionssyndrom?
- Handlingsberedskap om postinjektionssyndrom inträffar
- Monitorering av metabola förändringar
- Summering

ZypAdhera

- ☐ Olanzapin i långtidsverkande beredning
- ☐ 2 eller 4 veckors doseringsalternativ
- ☐ Kräver inte oral tilläggsmedicinering
- ☐ Visad effekt i en 8 veckors akutstudie
- ☐ Samma effekt som oralt olanzapin i en 24 veckors studie
- ☐ Säkerhetsprofil motsvarande oralt olanzapin, med undantag för postinjektionssyndrom

ZypAdhera

- ☐ **Djup intramuskulär gluteal olanzapininjektion**
 - ☐ Ej för deltoid injektion
- ☐ **Administreras en gång varannan eller var fjärde vecka**
 - ☐ Nästan olösligt i vatten
 - ☐ Löser sig långsamt på injektionsstället
- ☐ **3 styrkor tillgängliga i injektionsflaskor (210 mg, 300 mg, 405 mg)**
 - ☐ Bereds till en konstant koncentration på 150 mg/ml



ZypAdhera and Zyprexa IM –

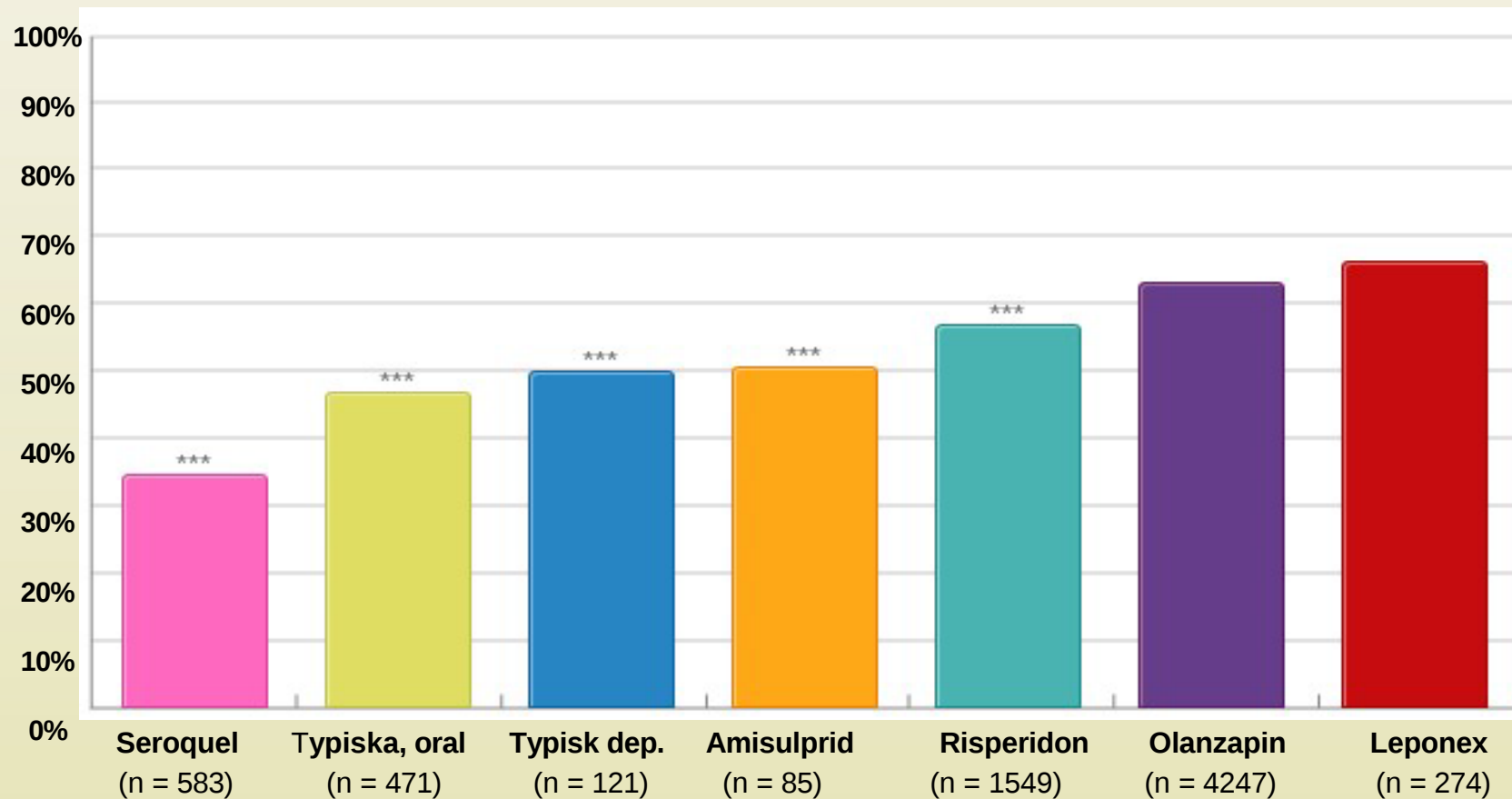
Även om båda beredningarna har olanzapin som aktiv substans och båda injiceras intramuskulärt ska de användas vid olika indikationer

Kategori	ZypAdhera	Zyprexa IM
Indikation	Underhållsbehandling av vuxna med schizofreni som stabiliserats under akut behandling med oralt olanzapin	Snabb kontroll av agitation och stört beteende hos patienter med schizofreni eller manisk episod
Generiskt namn	Olanzapinpulver & spädningsvätska till depotsuspension för injektion	Pulver till injektionsvätska, lösning.
Läkemedelsform	Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension	Pulver till injektionsvätska, lösning:
Injektionsteknik	IM, endast gluteal	IM
Dosering	150 mg/2 v, 210 mg/2 v, 405 mg/ 4 v, 300 mg/2 v.	2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg
Färg på flaskpropp & förpackningsstyrka	terracotta (210mg), blekgrön (300mg), och blå (405mg)	lila
Beredning	Med speciell lösning i förpackningen	med sterilt vatten för injektion
Utseende hos medicinen i sprutan	Ogenomskinlig gul lösning	Klargul

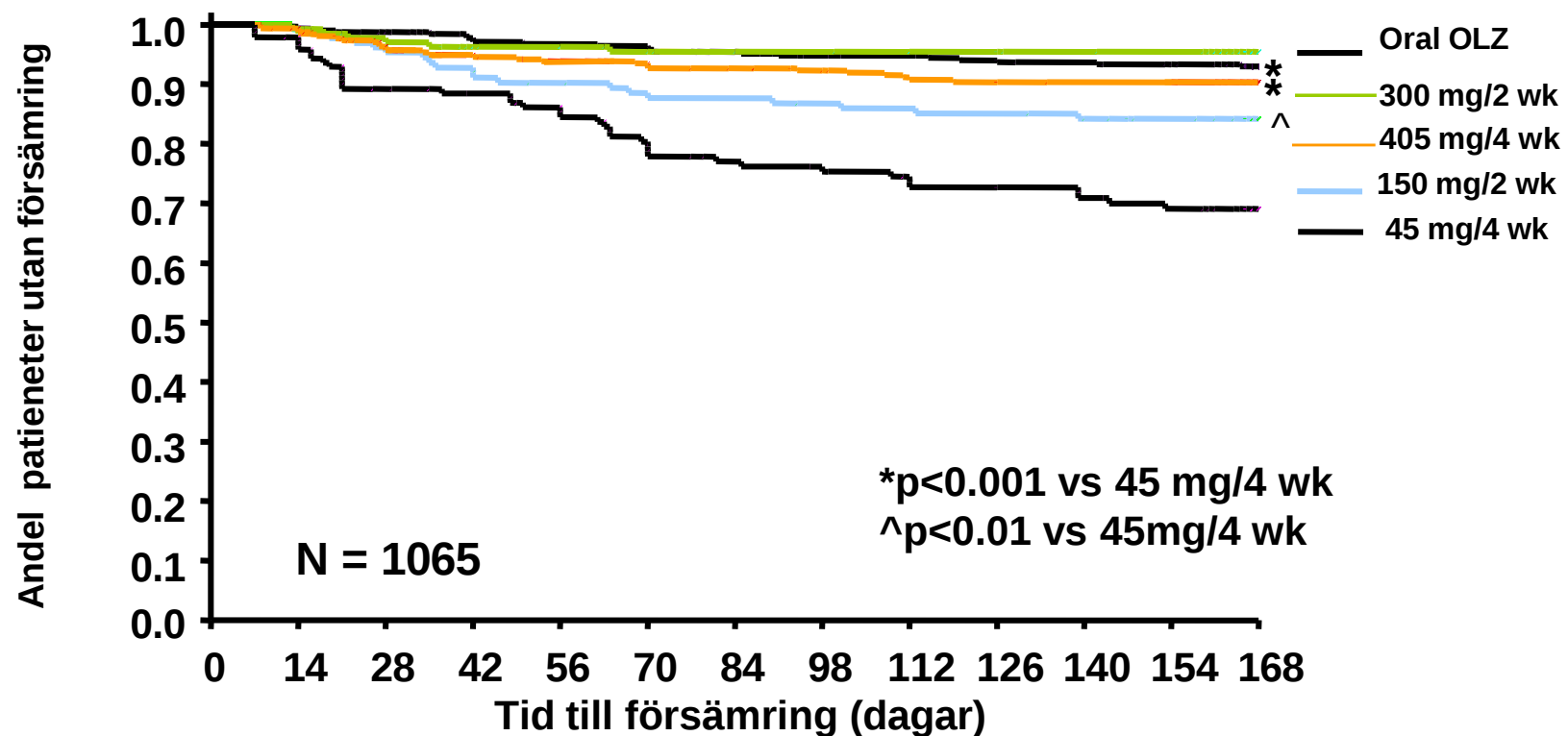
SOHO – en 36 månaders observationstudie

Andel patienter som fullföljer behandlingen

*** p<0,001 vs olanzapin

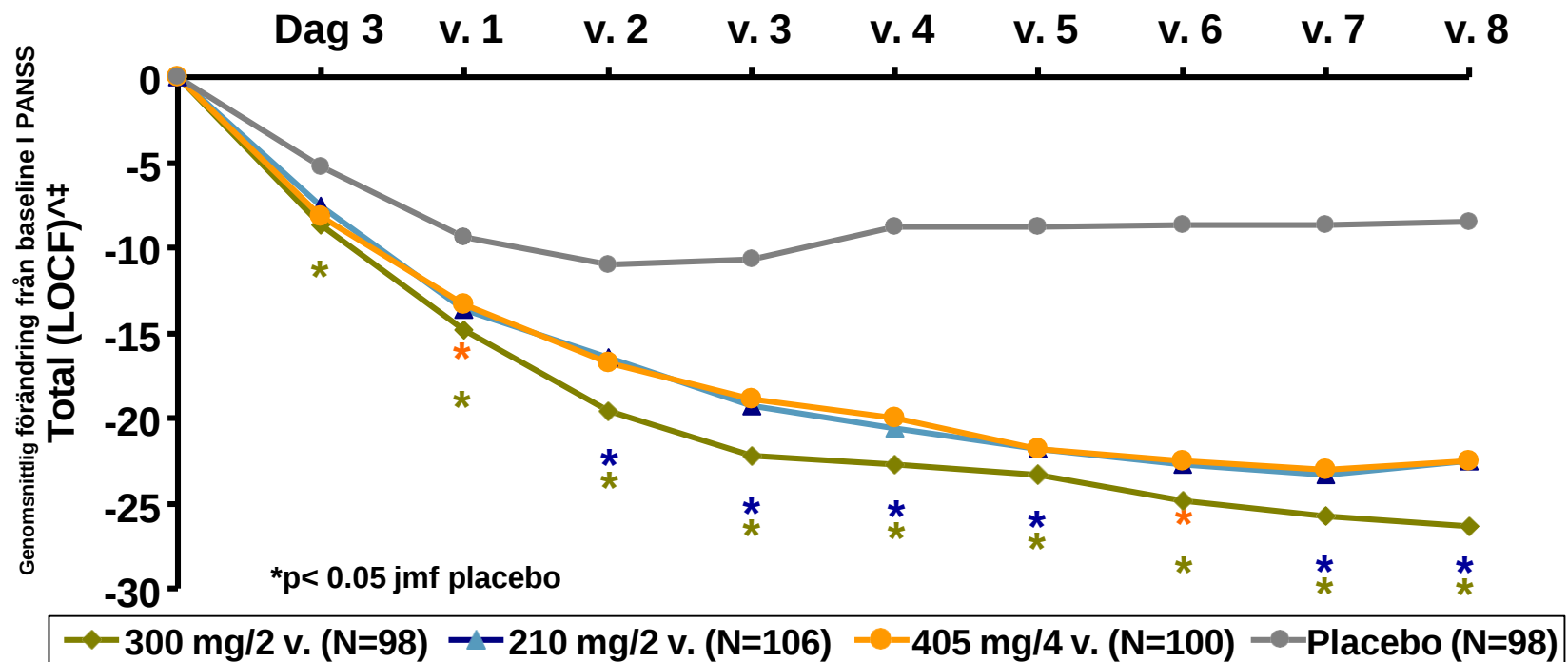


ZypAdhera har lika god effekt som Zyprexa



Ingen oral antipsykotisk tilläggsbehandling var tillåten under studien

ZypAdhera ger snabb och god effekt



Ingen oral antipsykotisk tilläggsbehandling var tillåten under studien

[‡]LOCF = Last Observation Carried Forward

Flexibel dosering

Måldos av oralt olanzapin	Rekommenderad startdos av ZypAdhera	Underhållsdos efter 2 månaders ZypAdhera-behandling
10 mg/dag	210 mg/2 veckor eller 405 mg/4 veckor	150 mg/2 veckor eller 300 mg/4 veckor
15 mg/dag	300 mg/2 veckor	210 mg/2 veckor eller 405 mg/4 veckor
20 mg/dag	300 mg/2 veckor	300 mg/2 veckor

ZYPADHERA SPC:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000890/human_med_001188.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Vad är postinjektionssyndrom?

☐ **Postinjektionssyndrom**

- ☐ Uttryck för mycket höga plasmakoncentrationer av olanzapin
- ☐ Symtom och kliniska manifestationer liknar de som ses vid överdos av olanzapin
- ☐ De flesta patienter utvecklar symtom som:
 - ☐ *Sedation*, från lätt till koma (med duration upp till 12 timmar i ett fall) och/eller
 - ☐ *Delirium*, inklusive förvirring, desorientering, agitation, ångest och annan kognitiv funktionsnedsättning
 - ☐ Andra symtom som observerades var extrapyramidala symtom, dysartri, ataxi, aggression, yrsel, svaghet, hypertoni och möjligen kramper
- ☐ Börjar typiskt med lindrigare symtom som ökar i svårighetsgrad och/eller antal
- ☐ Symtomen kan likna alkoholförgiftning

Tidpunkt för symtom	Patienter
<60 minuter	~80 %
1 till 3 timmar	~ 20 %
>3 timmar	<5 %

Postinjektionssyndrom i kliniska studier före marknadsföring

- ☐ >2 000 patienter har fått ZypAdhera
- ☐ >50 000 injektioner har givits
- ☐ Postinjektionssyndrom uppstod vid 0,07 % av injektionerna (2% av patienterna)
- ☐ På en klinik med 60 patienter som får en injektion varannan vecka, innebär en incidens om 0,07 % att man kan komma att se ett fall/år.

Detke, McDonnell, Brunner, et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(suppl 1):244.

ZYPADHERA SPC:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000890/human_med_001188.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Kliniska tecken på postinjektionssyndrom

Symptomgrupper (N=30 fall)	Första symtom %	Alla symtom %
Sedation (somnolens, sedation, medvetslöshet)	40	87
Delirium (kombinerat)	47	97
Talsvårigheter (dysartri)	23	70
Motoriska svårigheter (ataxi)	23	40
Kognitiv försämring (förvirring, desorientering)	27	57
Extrapyramidal symtom, akatysi, spänning eller kramper i extremiteterna	10	23
Stark oro, aggression, irritabilitet, ångest, rastlöshet ^a	7	30
Allmän sjukdomskänsla (svag, yr, mådde dåligt)	63	67
Hypertension	3	7
Eventuella kramper/paroxysmer	0	7

^a Rastlöshet kan också vara ett extrapyramidalt symtom (akatysi)

Medicinsk status och återhämtning

Hos patienter med postinjektionssyndrom:

- ☐ Inga kliniskt signifikanta blodtrycksfall har rapporterats
- ☐ Ingen andningsdepression har rapporterats
- ☐ Övergående medvetslöshet inträffade i ca 20 % av fallen
- ☐ De flesta patienter lades in för vidare observation och/eller behandling (ca 80%)
- ☐ Två patienter blev intuberade profylaktiskt efter parenteral administrering av benzodiazepiner (ingen andningsdepression rapporterades)
- ☐ Tilläggsmedicinering har inte visat sig vara någon riskfaktor

Återhämtning hos patienter som har haft postinjektionssyndrom:

- ☐ Alla patienter har återhämtat sig helt utan kvarstående eller klara permanenta följsymtom
- ☐ Tid till full återhämtning var mellan 1,5 och 72 timmar
- ☐ Ca 70 % av patienterna fortsatte med ZypAdhera-injektioner

Möjliga orsakssamband och verkningsmekanism, samt försiktighetsprinciper vid injektion

☐ Möjliga orsakssamband och verkningsmekanism vid postinjektionssyndrom

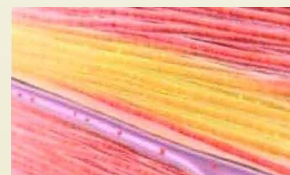
- ☐ ZypAdhera är mer lösligt i blod än i muskler
- ☐ Kontakt med en avsevärd blodvolym leder till snabbare frisättning av en del av dosen. Detta kan bero på:
 - ☐ Partiell injektion i kärl
 - ☐ Betydande kärlskada vid IM injektion (rift eller punktion)
 - ☐ Betydande blödning på injektionsstället

☐ Försiktighetsprinciper vid injektion

- ☐ Det finns risk för postinjektionssyndrom vid varje injektion av ZypAdhera
- ☐ God injektionsteknik är viktigt
 - ☐ Avsett för djup intramuskulär gluteal injektion
 - ☐ Ej intravenös, subkutan eller deltoid injektion
 - ☐ Aspirera sprutan före injektion för att säkerställa att blod ej syns

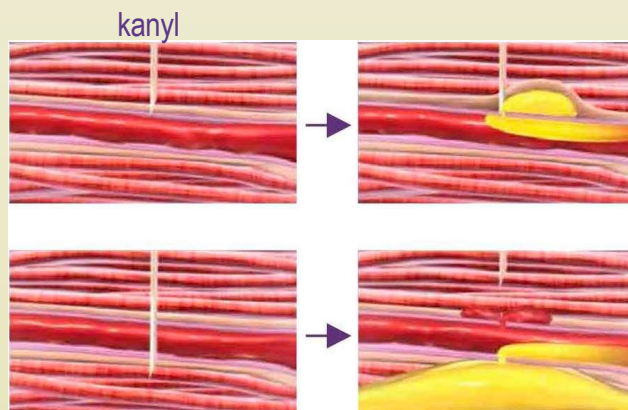
Injektionsteknik ZypAdhera

**Normaldistribution av
ZypAdhera i en muskel**



Teoretisk model för ej avsedd distribution

Perforering av kärl



Skada på kärl om penetration
igenom

Klinisk monitorering och efterföljande antipsykotisk behandling

Hantering av postinjektionssyndrom

- ☐ Symtomatisk behandling
- ☐ Fortsätt med noggrann medicinsk övervakning och monitorering tills symtomen har försvunnit
- ☐ Om parenterala benzodiazepiner krävs för att behandla postinjektionssyndrom, rekommenderas noggrann klinisk monitorering för att förhindra ytterligare sedation och hjärtkär/andningspåverkan.

Uppföljning av postinjektionssyndrom

- ☐ Vid fortsatt behandling med ZypAdhera
 - ☐ Nästa injektion kan ske som planerat, eller tidigare om kliniskt indicerat på grund av förvärrade symtom
 - ☐ Tillfällig oral tilläggsmedicinering kan övervägas
- ☐ Om ZypAdhera seponeras
 - ☐ Behandlingseffekterna av ZypAdhera fortsätter en tid efter seponering (halveringstiden är c:a 30 dagar)
 - ☐ Annan medicinering kan starta när det är kliniskt indicerat

Försiktighetsprinciper

Vid varje ZypAdhera-injektion –

Efter injektionen:

- ☐ Patienten ska observeras av sjukvårdspersonal i 3 timmar
 - ☐ Patienten bör placeras där han/hon kan iakttas och/eller höras
 - ☐ Kontroll minst en gång i timmen för tecken på postinjektionssyndrom rekommenderas

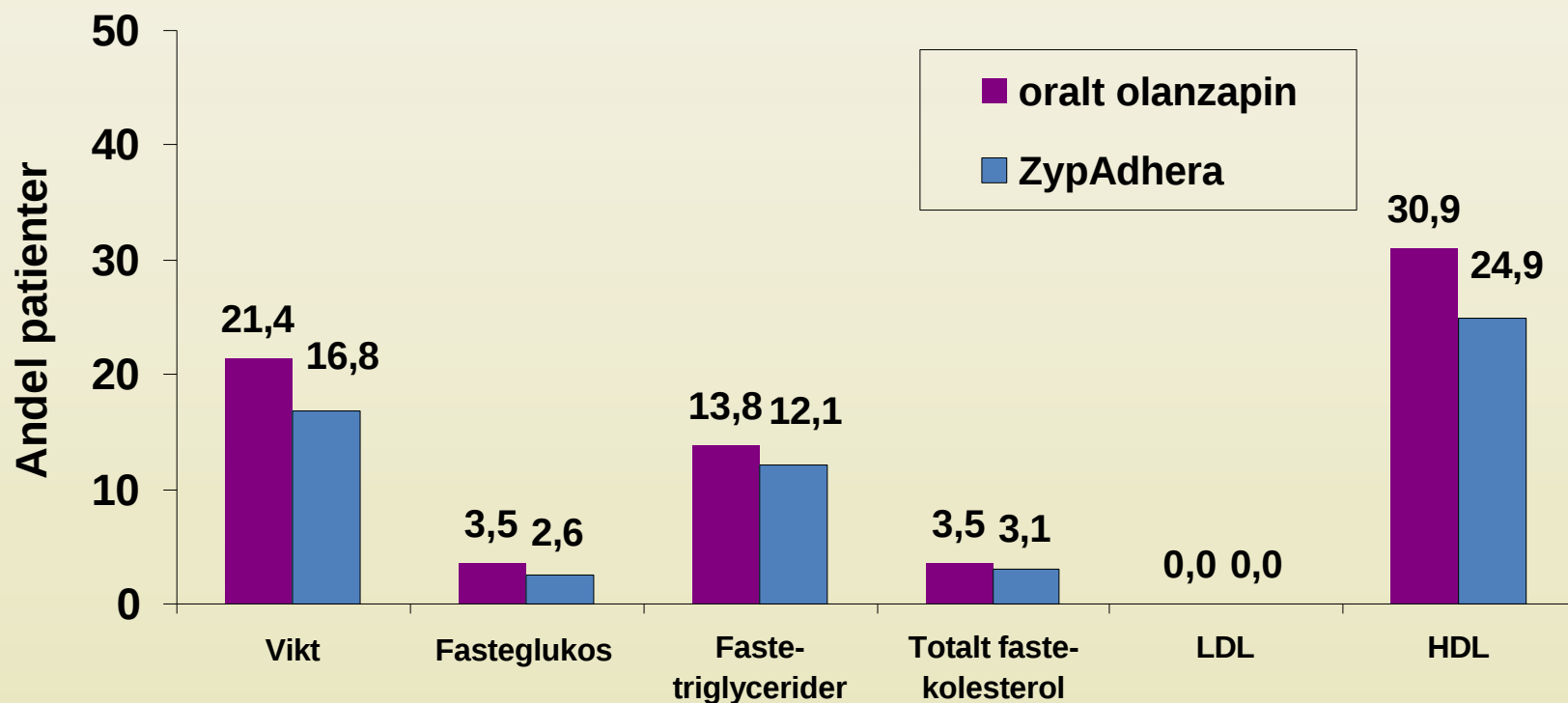
Omedelbart innan patienten lämnar sjukvårdsinrättningen:

- Konfirmera att patienten är vaken, orienterad och utan tecken/symtom på postinjektionssyndrom
 - ☐ Om överdos misstänks, bör patienten undersökas och övervakas noga tills tecken och symtom på överdos har upphört.
 - ☐ Observationstiden på 3 timmar bör förlängas, om kliniskt motiverat, för patienter som uppvisar tecken eller symtom på överdos.
- Uppmana patienten att vara observant på symtom under resten av dagen, och att vid behov ska kunna få hjälp

Efter patienten lämnat sjukvårdsinrättningen:

- ☐ Patienten bör inte köra bil eller använda maskiner under resten av dagen

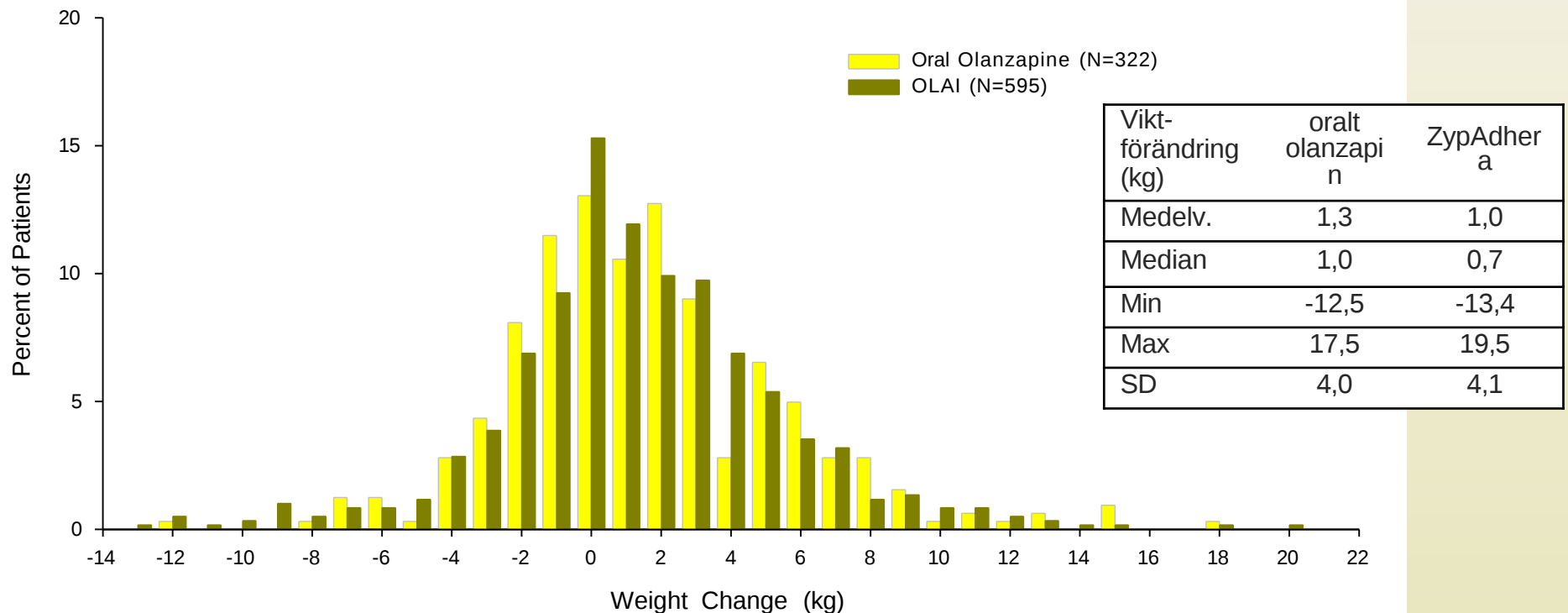
Likartade metabola förändringar med ZypAdhera som för oralt olanzapin under 24 veckors behandling



Ingen signifikant skillnad mellan grupperna

PKS definitioner: vikt, ≥ 7 % förändring från baseline; fasteglukos, ≥ 7 mmol/L efter baseline på $< 5,56$ mmol/L; fastetriglycerider, $\geq 2,26$ mmol/L efter baseline på $< 1,69$ mmol/L; totalt fastekolesterol, $\geq 6,21$ mg/dL efter baseline på $< 5,17$ mmol/L; faste-LDL, $\geq 4,13$ mmol/L efter baseline på $< 2,58$ mmol/L; faste-HDL, $< 1,03$ mmol/L efter baseline på $\geq 1,03$ mmol/L

Likartade viktförändringar med ZypAdhera som med oralt olanzapin under 24 veckors behandling



OBS! Baseline efter 4–8 veckor med oralt olanzapin. Genomsnittlig viktökning under denna inledningsperiod var 1,06 kg.
OLAI = Olanzapine long-acting injection = ZypAdhera

Dosrelaterade förändringar med ZypAdhera

I en 24-veckors randomiserad, dubbelblind studie med fast dos där man jämförde 3 doser av ZypAdhera hos patienter med schizofreni observerades statistiskt signifikanta förändringar mellan dosgrupperna enligt nedan:

	ZypAdhera-dos		
	150 mg/2 veckor	405 mg/4 veckor	300 mg/2 veckor
Vikt (kg) [†]	0,67	0,89	1,70*
Prolaktin (µg/L) [†]	-5,61	-2,76	3,57 ^{*^}
Fastetriglycerider [‡]	6,5 %	9,8 %	24,5 % ^{*^}

[†]Medelförändring

[‡] Förändring från normalt värde vid baseline till förhöjt värde vid någon tidpunkt (%)

*p<0,05 mot 150 mg/2 veckor OP Depot

[^]p<0,05 mot 405 mg/4 veckor OP Depot

Metabol monitorering

☐ **Vikt**

- ☐ Viktökning ≥ 7 % av kroppsvikten från baseline var mycket vanligt (≥ 10 %) och ≥ 15 % av kroppsvikten från baseline var vanligt (≥ 1 % och < 10 %) vid korttidsbehandling
- ☐ Patienter med ökning ≥ 25 % av sin kroppsvikt från baseline vid långtidsbehandling var mycket vanligt (≥ 10 %)
- ☐ **Vikten bör kontrolleras regelbundet**, t.ex. vid behandlingsstart, efter 4, 8 och 12 veckor och därefter kvartalsvis.

☐ **Hyperglykemi och diabetes**

- ☐ Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, i enstaka fall med ketoacidosis eller koma, har rapporterats som en mindre vanlig biverkning och inkluderar några dödsfall
- ☐ **Patienter som behandlas med antipsykotika, däribland ZypAdhera, bör observeras för tecken och symtom på hyperglykemi, och diabetiker eller patienter med riskfaktorer för utvecklande av diabetes mellitus bör regelbundet kontrolleras m.a.p. försämrade glukoskontroll**
- ☐ **Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas enligt de antipsykotiska riktlinjer som används**, t.ex. mätning av blodglukos vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter årligen.

☐ **Lipidförändringar**

- ☐ Önskad lipidförändring har observerats hos olanzapinbehandlade patienter
- ☐ Lipidförändringar bör få kliniskt relevant behandling
- ☐ **Hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inkluderande ZypAdhera, bör lipidkontroll göras regelbundet enligt de antipsykotiska riktlinjer som används**, t.ex. vid behandlingsstart, efter 12 veckor och därefter vart femte år.

ZYPADHERA SPC:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000890/human_med_001188.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Riktlinjer för somatisk monitorering

Lämplig monitorering av vikt, glukos och lipider:

- https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1
- <https://www.acc.org/~media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/Guidelines/2018/Guidelines-Made-Simple-Tool-2018-Cholesterol.pdf>
- <https://journals.aace.com/doi/pdf/10.4158/EP171764.APPGL>
- SPF:s riktlinjer <http://www.svenskpsykiatri.se/spfs-kliniska-riktlinjer/>
- Riktlinjer från boken "Schizofreni, antipsykosbehandling och typ-2 diabetes – en empirisk översikt", utsända i brev till samtliga svenska psykiatriker i mars 2009

Summering ZypAdhera

- ☐ Olanzapin i långtidsverkande beredning
- ☐ 2 eller 4 veckors doseringsalternativ
- ☐ Kräver inte oral tilläggsmedicinering
- ☐ Visad effekt i en 8 veckors akutstudie
- ☐ Samma effekt som oralt olanzapin i en 24 veckors studie
- ☐ Säkerhetsprofil motsvarande oralt olanzapin, med undantag för postinjektionssyndrom