

ZypAdhera

Olanzapin pulver og solvens til
depotinjektionsvæske, suspension



Indhold

- Beskrive hvad ZypAdhera er, og hvordan det virker
- Gennemgå doseringsmulighederne for ZypAdhera
- Beskrive ZypAdheras effekt
- Diskutere hvordan du kan identificere postinjektionssyndrom
- Diskutere hvordan risikoen for postinjektionssyndrom håndteres
- Formidle hvad der skal gøres, hvis der opstår postinjektionssyndrom
- Gøre dig opmærksom på hvordan patienter med metaboliske forandringer skal monitoreres
- Understrege forskellen på ZypAdhera og Zyprexa IM for at undgå medicineringsfejl

Om ZypAdhera

ZypAdhera er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af voksne med skizofreni, som er stabiliseret tilstrækkeligt ved akut behandling med peroralt olanzapin

- Olanzapin som langtidsvirkende injektion
- Mulighed for 2 eller 4 ugers dosering
- Kræver ikke supplerende peroral medicinering
- Effekt i et 8-ugers akutforsøg med symptomatiske patienter
- Samme effekt som peroralt olanzapin set over 24 uger
- Sikkerhedsprofil svarende til peroralt olanzapin bortset fra postinjektionssyndrom

Produktoplysningerne og den fuldstændige sikkerhedsprofil kan findes i produktresuméet for ZypAdhera

Hvad er postinjektionssyndrom?

Også kendt som postinjektions delirium/sedationssyndrom

- Relateret til meget høje plasmakoncentrationer af olanzapin
- Manifestation med mange af de samme symptomer som ved overdosering med peroralt olanzapin
- De fleste patienter med postinjektionssyndrom udviklede symptomer på:
 - *Delirium*, herunder forvirring, desorientering, agitation, angst og andre former for kognitiv påvirkning
 - *Sedation*, fra mild til alvorlig, herunder koma (med en varighed på op til 12 timer i et enkelt tilfælde)
- Andre symptomer omfattede ekstrapyramidale symptomer, dysartri, ataksi, aggression, svimmelhed, svaghed, hypertension eller krampeanfald
 - Begyndte typisk med mildere symptomer, der udviklede sig i alvorlighedsgrad og/eller antal
 - Manifestationen kan ligne alkoholforgiftning

Tidspunkt for symptomstart	Patienter
< 60 minutter	~ 80 %
1 til 3 timer	~ 20 %
> 3 timer	< 5 %

Kliniske manifestationer af postinjektionssyndrom

Symptomgruppe (N=30)	Opstod initielt %	Opstod når som helst %
Sedation (døsighed, sedation, bevidstløshed)	40	87
Delirium (kombineret)	47	97
Talebesvær (dysartri)	23	70
Påvirket motorisk koordination (ataksi)	23	40
Nedsat kognitiv funktion (forvirring, desorientering)	27	57
EPS, akatysi, spændinger eller kramper i ekstremiteterne	10	23
Agitation, aggression, irritabilitet, angst, uro ^a	7	30
Generel utilpashed (svag, svimmel, utilpas)	63	67
Hypertension	3	7
Mulige krampeanfald	0	7

Forkortelse: EPS = ekstrapyramidale symptomer

^A Uro kan også være en manifestation af EPS (akatysi)

Postinjektionssyndrom i kliniske forsøg før markedsføringen

I kliniske forsøg før markedsføringen

- > 2.000 patienter har fået ZypAdhera
- > 50.000 injektioner er administreret
- Postinjektionssyndrom opstod ved 0,07 % af injektionerne (2 % af patienterne)
- På en klinik med 60 patienter, der får 1 injektion hver 2. uge, vil en incidens på 0,07 % betyde, at der opstår 1 tilfælde om året på klinikken.

Medicinsk status og restitution

Patienter med postinjektionssyndrom:

- Der er ikke rapporteret om signifikante fald i blodtrykket
- Der er ikke rapporteret om respirationsdepression
- Nogle patienter oplevede forbigående bevidstløshed (23 %)
- De fleste patienter var indlagt til yderligere observation og/eller behandling (77 %)
- To patienter blev intuberet profylaktisk efter parenteral administration af benzodiazepiner (der blev ikke rapporteret om respirationsdepression)
- Supplerende medicinering har ikke vist sig at være en risikofaktor

Restitution hos patienter, der har haft postinjektionssyndrom:

- Alle patienterne er kommet sig fuldstændigt uden vedvarende eller synlige permanente følgevirkninger
- Tiden til fuld restitution var mellem 1,5 og 72 timer
- Ca. 70 % af patienterne fortsatte med at få ZypAdhera-injektioner

Administration af ZypAdhera

- **Dyb intramuskulær gluteal olanzapin-injektion**
 - Ikke til injektion i deltoidmusklen
- **Administreres én gang hver 2. eller 4. uge**
 - Næsten uopløseligt i vand
 - Opløses langsomt på injektionsstedet
- **Fås i hætteglas med 3 styrker (210 mg, 300 mg og 405 mg)**
 - Rekonstitueres til en fast koncentration på 150 mg/ml

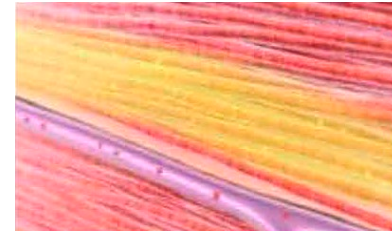


Mulig årsagssammenhæng eller mekanisme og forsigtighedsregler ved injektion

- Mulig årsagssammenhæng eller mekanisme ved forekomst af postinjektionssyndrom
 - ZypAdhera er mere opløseligt i blod end i muskler
 - Kontakt med et betydeligt blodvolumen fører til hurtigere frigivelse af en del af dosen. Dette kan skyldes:
 - Partiel injektion i vaskulatur
 - Betydelig åreskade ved intramuskulær injektion (rift eller punktur)
 - Betydelig blødning på injektionsstedet
- Forsigtighedsregler ved injektion
 - Risikoen for postinjektionssyndrom er til stede ved hver injektion af ZypAdhera
 - Den korrekte injektionsteknik er vigtig
 - Beregnet til dyb intramuskulær gluteal injektion
 - Ikke til intravenøs og subkutan injektion eller injektion i deltoidmusklen
 - Aspirér sprøjten før injektion for at sikre, at der ikke ses noget blod

Administrationsteknik ved injektion af ZypAdhera

Normal distribution af ZypAdhera i muskel



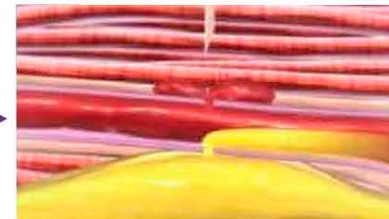
Teoretisk model for utilsigtet distribution

Perforering af kar

nålespids



Skade på et kar ved stik igennem



Klinisk monitorering og efterfølgende antipsykotisk behandling

Håndtering af postinjektionssyndrom

- Symptombehandling
- Fortsæt med nøje medicinsk overvågning og monitorering, indtil symptomerne er forsvundet
- Hvis parenteral administration af benzodiazapiner er nødvendigt for at behandle postinjektionsbivirkninger, anbefales en nøje evaluering af den kliniske status mht excessiv sedation og kardiorespiratorisk hæmning.

Opfølgning på postinjektionssyndrom

- Ved fortsat behandling med ZypAdhera
 - Næste injektion kan finde sted som oprindeligt planlagt eller før, hvis det er klinisk indiceret på grund af symptomforværring
 - Midlertidig supplerende peroral medicinering kan overvejes
- Ved seponering af ZypAdhera
 - Behandlingseffekten af ZypAdhera vil vare ved noget tid efter seponering (halveringstiden er ca. 30 dage)
 - Anden medicinering kan påbegyndes, når det er klinisk indiceret

Forsigtighedsregler

Ved hver ZypAdhera-injektion

Efter injektionen:

- Efter hver injektion bør patienterne observeres i et sundhedscenter af tilstrækkeligt uddannet personale i mindst 3 timer for tegn og symptomer som ved overdosering med olanzapin.
 - Patienten bør være et sted, hvor hun/han kan ses og/eller høres
 - Det anbefales at kontrollere, om der er tegn på postinjektionssyndrom mindst en gang i timen

Umiddelbart inden patienten forlader klinikken:

- Bekræft, at patienten er bevidsthedsklar, kan orientere sig og ikke udviser tegn eller symptomer på postinjektionssyndrom
 - Hvis der er mistanke om overdosering, bør tæt medicinsk tilsyn og overvågning fortsætte, indtil undersøgelser indikerer, at tegn og symptomer er forsvundet
 - For patienter, som udviser tegn eller symptomer forenelige med overdosering af olanzapin, bør observationsperioden på 3 timer forlænges ud fra klinisk relevans.
- Bed patienten være opmærksom på symptomer på postinjektionssyndrom resten af dagen, og fortæl ham/hende, at der skal være mulighed for at få hjælp, hvis det bliver nødvendigt

Når patienten har forladt klinikken:

- Patienten bør ikke køre eller betjene maskiner resten af dagen

Dosisrelaterede ændringer ved ZypAdhera

I et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet forsøg med fast dosis, hvor 3 ZypAdhera-doser hos skizofrene patienter blev sammenlignet, blev der observeret statistisk signifikante ændringer i de nedenfor beskrevne sikkerhedsparametre mellem dosisgrupperne.

	ZypAdhera-dosis		
	150 mg/2 uger	405 mg/4 uger	300 mg/2 uger
Vægt (kg) [†]	0,67	0,89	1,70 [*]
Prolaktin (µg/l) [†]	-5,61	-2,76	3,57 ^{*^}
Fastende triglycerider [‡]	6,5 %	9,8 %	24,5 % ^{*^}
[†] Gennemsnitlig ændring		[*] p < 0,05 mod 150 mg/2 uger OP-depot	
[‡] Ændring fra normal ved baseline til høj på et vilkårligt tidspunkt (%)		[^] p < 0,05 mod 405 mg/4 uger OP-depot	

Metabolisk monitorering¹

▪ *Vægt*

- En vægtøgning på $\geq 7\%$ af legemsvægten ved baseline var meget almindeligt og en øgning på $\geq 15\%$ af legemsvægten ved baseline var almindeligt efter kortvarig behandling
- En vægtøgning på $\geq 25\%$ af legemsvægten ved baseline var meget almindeligt hos patienter, der fik langtidsbehandling
- **Vægten bør kontrolleres regelmæssigt** f.eks. ved baseline, 4, 8 og 12 uger efter start på olanzapin-behandling og derefter kvartalsvist.

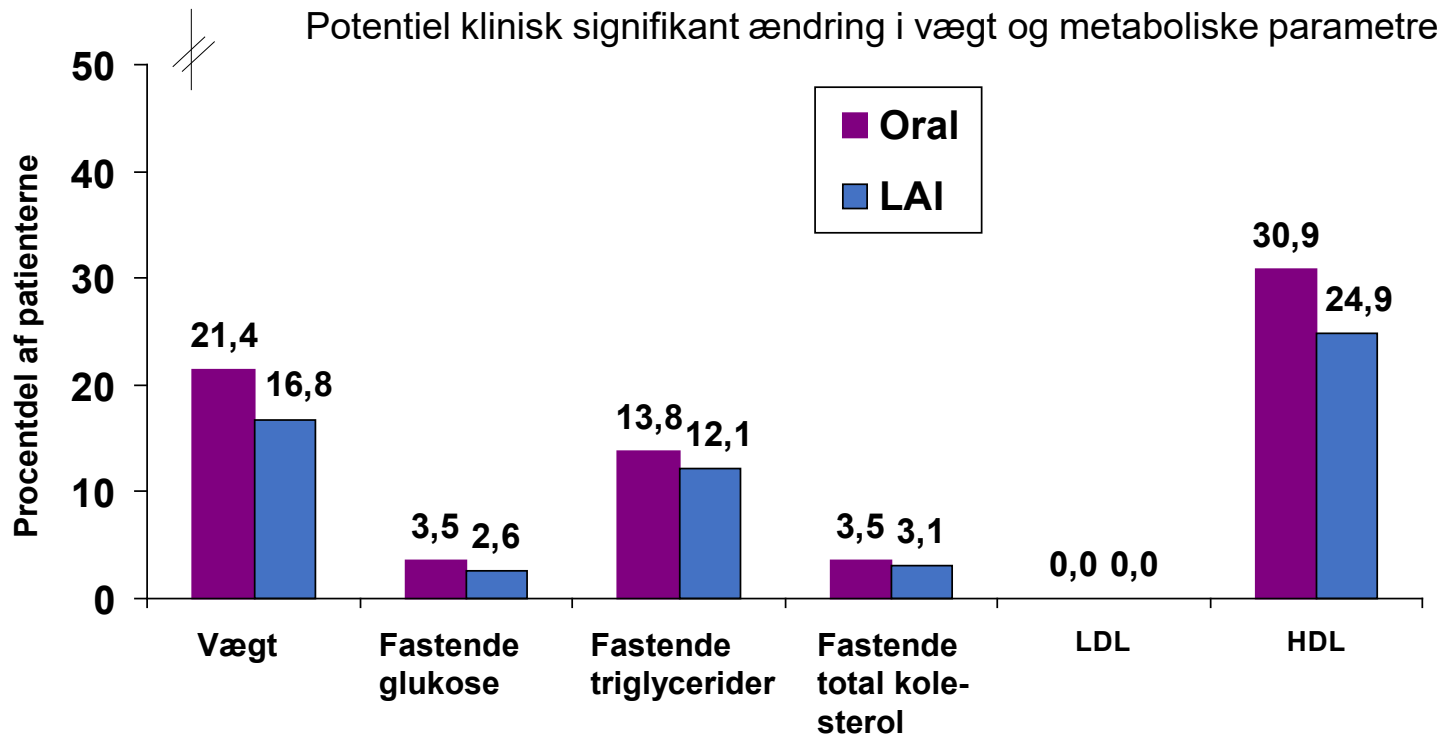
▪ *Hyperglykæmi og diabetes*

- Hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes, af og til forbundet med ketoacidose eller koma, herunder enkelte dødelige tilfælde, er indberettet med hyppigheden ikke almindelig
- **Patienter, der behandles med antipsykotiske lægemidler, herunder ZypAdhera, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi, og diabetikere eller patienter med risikofaktorer for udvikling af diabetes mellitus bør kontrolleres regelmæssigt for forværring af glucosekontrollen**
- **Passende klinisk monitorering anbefales i henhold til anvendte antipsykotiske retningslinier, som f.eks. måling af blodsukker ved baseline, 12 uger efter start på olanzapinbehandling og derefter årligt.**

▪ *Lipidændringer*

- Uønskede lipidændringer er set hos patienter, der behandles med olanzapin
- Lipidændringer bør behandles, som det er klinisk relevant
- **Patienter, der behandles med antipsykotiske lægemidler, herunder ZypAdhera, bør observeres med hensyn til lipidstatus i henhold til anvendte antipsykotiske retningslinier, f.eks. ved baseline og 12 uger efter start på olanzapinbehandling, og derefter hvert 5. år.**

Samme metaboliske profil for ZypAdhera og peroralt olanzapin set over 24 uger

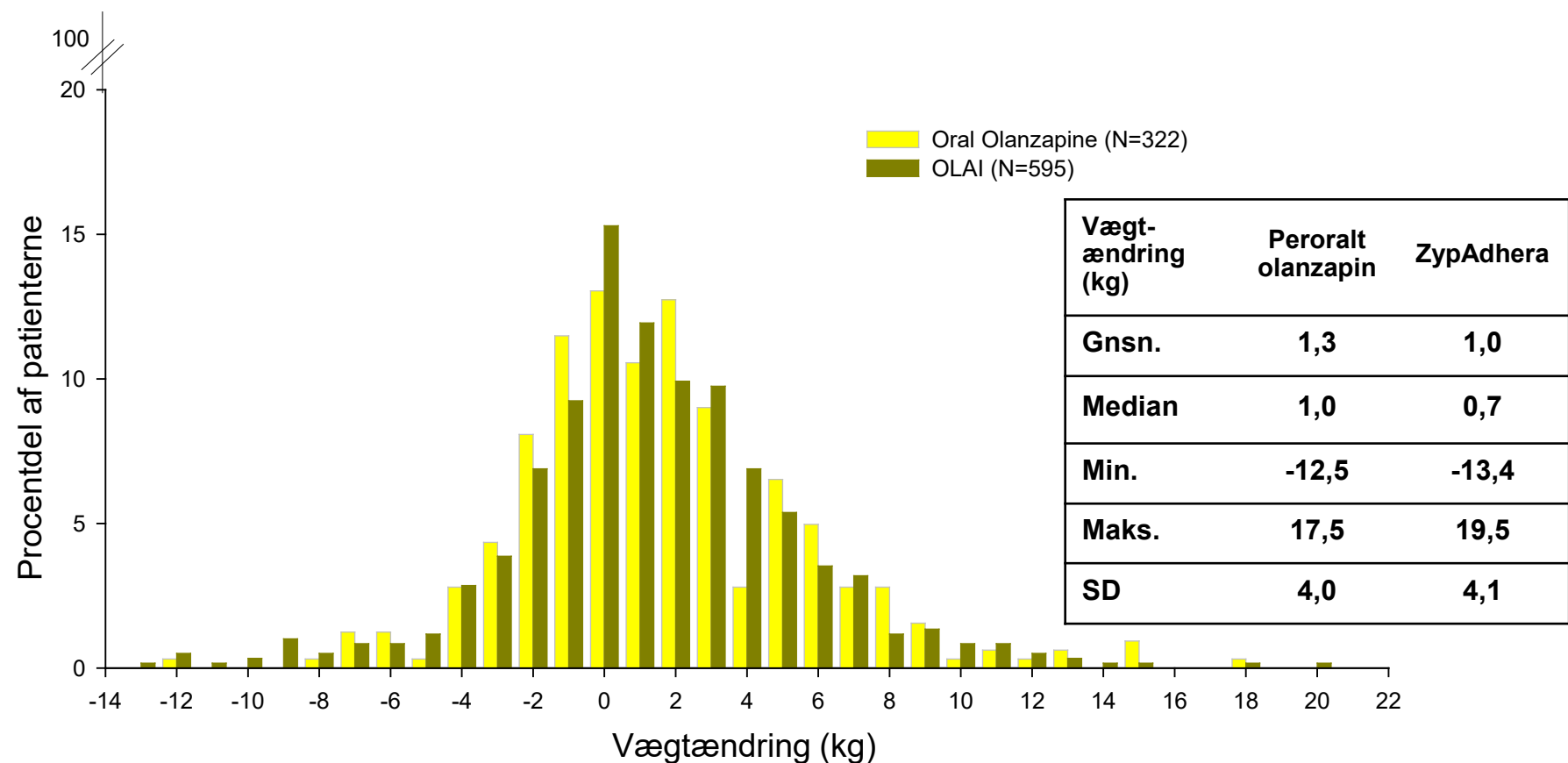


Ingen signifikante forskelle mellem grupperne.

LAI = langtidsvirkende olanzapin-injektion = ZypAdhera

Definitioner på potentiel klinisk signifikans: vægt: $\geq 7\%$ ændring fra baseline; fastende glucose: ≥ 7 mmol/l efter baseline på $< 5,56$ mmol/l; fastende triglycerider: $\geq 2,26$ mmol/l efter baseline på $< 1,69$ mmol/l; fastende total kolesterol: $\geq 6,21$ mmol/l efter baseline på $< 5,17$ mmol/l; fastende LDL: $\geq 4,13$ mmol/l efter baseline på $< 2,58$ mmol/l; fastende HDL: $< 1,03$ mmol/l efter baseline på $\geq 1,03$ mmol/l

Samme vægtændringer ved ZypAdhera og peroralt olanzapin over 24 uger



NB: Baseline er efter 4-8 uger med peroralt olanzapin. Den gennemsnitlige vægtøgning i denne indledende periode var 1,06 kg.

OLAI = langtidsvirkende olanzapin-injektion = ZypAdhera

Retningslinjer for monitorering af patienter, der behandles med antipsykotika

Passende monitorering af vægt, glucose og lipider:

- Se de nationale eller lokale retningslinjer for monitorering af patienter, der behandles med antipsykotika
- Der findes relevante retningslinjer for metabolisk monitorering hos American Diabetic Association eller American Psychiatric Association

ZypAdhera og Zyprexa IM

selvom begge indeholder det aktive stof olanzapin, og begge injiceres intramuskulært, skal de benyttes til forskellige indikationer

Kategori	ZypAdhera	Zyprexa IM
Indikation	Vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med Skizofreni, som er tilstrækkelig stabiliseret med oral olanzapin ved akut behandling.	Hurtig kontrol af agitation og forstyrret adfærd hos patienter med skizofreni eller maniske episoder, når oral behandling ikke er hensigtsmæssig
Generisk navn	Olanzapin, pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension	Olanzapin, pulver til injektionsvæske, opløsning
Formulering	Olanzapinpamoatmonohydrat	Olanzapinopløsning
Injektionsteknik	IM, kun gluteal	IM
Doser	150 mg/2 uger, 210 mg/2 uger, 300 mg/2 uger 300 mg/4 uger, 405 mg/4 uger,	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg
Farve på hætteglassets prop og pakningsstyrke	210 mg: Rustfarvet forsegling 300 mg: Olivengrøn forsegling 405 mg: Stålblå forsegling	Lilla
Rekonstituering	Med det solvens, som medfølger i pakken	Med vand til injektionsvæsker
Lægemidlets udseende i sprøjten	Gult og ugenomsigtigt	Klar gul

Resume: Fordele ved behandling med ZypAdhera

- Effekt set i 8 ugers forsøg med akutte, symptomatiske patienter
- Effekt svarende til peroralt olanzapin set over 24 ugers vedligeholdelsesbehandling
- Intet behov for supplerende peroralt antipsykotikum
- Mulighed for 2 og 4 ugers dosering