



ZypAdhera

Olanzapin stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa

Markmið kynningar

Í lok þessarar kynningar átt þú að geta:

- Útskýrt hvað ZypAdhera er og hvernig það virkar
- Útskýrt áhrif ZypAdhera í viðhaldsmeðferð við geðklofa hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa jafnvægi eftir bráðameðferð með olanzapini til inntöku.
- Greint heilkenni eftir inndælingu
- Þekkt áhættustjórnun í tengslum við heilkenni eftir inndælingu
- Meðhöndlað heilkenni eftir inndælingu
- Gert greinarmun á ZypAdhera og Zyprexa til notkunar í vöðva (IM) til að fyrirbyggja ranga lyfjagjöf
- Haft eftirlit með sjúklingum með tilliti til efnaskipta
- Þekkt hvaða skömmtunarmöguleikar eru í boði

Um ZypAdhera

ZypAdhera er ætlað sem viðhaldsmeðferð við geðklofa hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa jafnvægi eftir bráðameðferð með olanzapini til inntöku.

- Olanzapin sem stungulyf með langtíma verkun:
 - Möguleiki á að gefa lyfið annað hvort á 2 eða 4 vikna fresti
 - Ekki er nauðsynlegt að taka inn lyf til viðbótar
 - Verkun á 8 vikum í rannsókn á bráðveikum sjúklingum með einkenni
 - Svipuð verkun og af inntöku olanzapins um munn í 24 vikur
 - Öryggi við notkun lyfsins er sambærilegt við öryggi við inntöku olanzapins um munn, fyrir utan heilkenni eftir inndælingu (post injection syndrome)

Nákvæmar upplýsingar um notkun og öryggi lyfsins er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir ZypAdhera

Hvað er heilkenni eftir inndælingu?

Einnig þekkt sem deyfð/óráðs heilkenni eftir inndælingu

- Tengist of háum styrk olanzapins í plasma
- Einkenni í samræmi við mörg einkenni ofskömmtnar olanzapins til inntöku
- Flestir sjúklingar fá eftirfarandi einkenni:
 - **Óráð:** þar með talið rugl, áttavilla, æsingur, kvíði og önnur vitsmunaskerðing
 - **Slæving:** frá því að vera væg upp í dá (hefur staðið í 12 klst í einu tilviki)
- Meðal annarra einkenna geta verið utanstrýtueinkenni, tormæli, hreyfitruflun, árásargirni, sundl, máttleysi, háþrýstingur eða krampi
- Venjulega eru einkennin væg í upphafi, en verða síðan alvarlegri og/eða tíðari
- Einkennin geta líkst einkennum ölvunar

Byrjun einkenna (tími eftir lyfjagjöf)	Sjúklingar
<60 mínútur	~80%
1 til 3 klukkustundir	~ 20%
>3 klukkustundir	<5%

Klínísk einkenni heilkennis eftir inndælingu

Einkennaflokkur (N=30 tilvik)	Kom fram í upphafi %	Kom fram á hvaða tíma sem var %
Slæving (syfja, slæving, meðvitundarleysi)	40	87
Óráð (blönduð einkenni)	47	97
Talerfiðleikar (tormæli)	23	70
Hreyfiferfiðleikar (hreyfiglöp)	23	40
Vitsmunaskerðing (rugl, áttavilla)	27	57
Utanstrýtueinkenni, hvíldaróþol, spennu, eða krampi í útlimum	10	23
Æsingur, árásargirni, pirringur, kvíði eirðarleysi ^a	7	30
Almennur lasleiki (máttleysi, sundl, vanlíðan)	63	67
Háprýstingur	3	7
Hugsanleg flog/krampar	0	7

^a Eirðarleysi getur einnig verið einkenni utanstrýtueinkennis (hvíldaróþol)

Heilkenni eftir inndælingu í klínískum rannsóknum fyrir markaðssetningu

Í klínískum rannsóknum á ZypAdhera fyrir markaðsetningu

- >2.000 sjúklingar hafa fengið ZypAdhera
- >50.000 inndælingar hafa verið gefnar
- Heilkenni eftir inndælingu kom fram eftir 0,07% inndælinga (hjá u.þ.b. 2% sjúklinga)
- Á heilbrigðisstofnun þar sem 60 sjúklingar fá 1 inndælingu á 2 vikna fresti svarar 0,07% tíðni til þess að 1 tilfelli komi fram á ári.

Einkenni og bati

Hjá sjúklingum sem upplifðu heilkenni eftir inndælingu:

- Ekki varð vart við lækkun á blóðþrýstingi sem skipti máli klínískt
- Ekki varð vart við öndunarerfiðleika
- Sumir sjúklingar misstu meðvitund tímabundið (23%)
- Flestir sjúklingar voru lagðir inn á sjúkrahús til frekari rannsókna og/eða meðferðar (77%)
- Tveir sjúklingar fengu barkapræðingu sem fyrirbyggjandi meðferð eftir að hafa fengið benzódíazepín sem stungulyf (ekki varð vart við öndunarerfiðleika)
- Ekki var sýnt fram á að samhliða notkun annarra lyfja væri áhættupáttur

Bati hjá sjúklingum sem upplifðu heilkenni eftir inndælingu:

- Allir sjúklingar náðu fullum bata án þess að vart yrði við endurteknar eða viðvarandi afleiðingar
- Tími að fullum bata var 1,5 til 72 klst
- Um það bil 70% sjúklinga héldu áfram að fá ZypAdhera inndælingar

Gjöf ZypAdhera

- Olanzapin gefið sem stungulyf djúpt í þjónvöðva
 - Ekki ætlað til gjafar í axlarvöðva
- Gefið á 2 eða 4 vikna fresti
 - Næstum óuppleysanlegt í vatni
 - Leysist hægt upp á stungustað
- 3 stærðir hettuglasa fáanlegar (210 mg, 300 mg, 405 mg)
 - Styrkur blandaðrar dreifu er alltaf 150 mg/ml



Hugsanleg orsök eða verkunarháttur og öryggisráðstafanir við inndælingu

■ Hugsanleg orsök eða verkunarháttur heilkennis eftir inndælingu

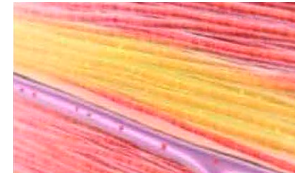
- ZypAdhera leysist betur upp í blóði en í vöðva
- Snerting við mikið magn blóðs getur leitt til þess að hluti virka efnisins losni of hratt úr lyfjaforminu, líklega vegna þess að
 - - hluta lyfjaskammtsins er dælt í æð
 - - talsverð æðaskemmd verður við inndælingu í vöðva (skeina eða gat)
 - - talsverð blæðing verður á stungustað

■ Öryggisráðstafanir við inndælingu

- Hætta á heilkenni eftir inndælingu er til staðar við hverja inndælingu af ZypAdhera
- Góð tækni við inndælingu er mikilvæg
 - Ætlað til inndælingar djúpt í þjónvöðva
 - Ekki ætlað til gjafar í bláæð, undir húð, eða í axlarvöðva
 - Dragið stimpilinn til baka fyrir inndælingu til að tryggja að nálin sé ekki í æð

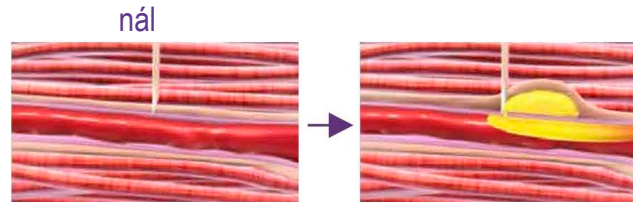
Tækni við inndælingu ZypAdhera

**Eðlileg dreifing
ZypAdhera í vöðva**

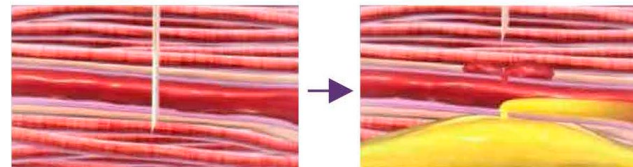


Hugsanlegar ástæður ótilætlaðrar dreifingar

Götun á æð



Skemmd á æð þegar
stungið er í gegnum hana



Klínísk meðferð og áframhaldandi meðferð við geðrofi

Meðhöndlun á heilkenni eftir inndælingu

- Meðferð samkvæmt einkennum
- Halda á áfram náinni umsjá og eftirliti læknis þar til einkenni hafa gengið til baka
- Ef nauðsynlegt er að nota benzódízapín stungulyf til að meðhöndla aukaverkanir eftir inndælingu, er mælt með nákvæmu klínísku mati á sjúklingum með tilliti til of mikillar slævingar og bælingar á hjarta- og lungnastarfssemi

Þegar heilkenni eftir inndælingu hefur gengið til baka

- Ef meðferð með ZypAdhera er haldið áfram
 - Gefa má næstu inndælingu samkvæmt áætlun eða fyrr, ef klínískt tilefni er til vegna versunar einkenna
 - Íhuga má tímabundna viðbótarmeðferð með lyfjum til inntöku
- Ef ZypAdhera meðferð er ekki haldið áfram
 - Áhrif meðferðar með ZypAdhera halda áfram í einhvern tíma eftir að meðferð hefur verið hætt (hellingunartími lyfsins er u.þ.b. 30 dagar)
 - Hefja má meðferð með öðrum lyfjum þegar klínískt tilefni er til

Öryggisráðstafanir

Við hverja ZypAdhera inndælingu

Eftir inndælingu:

- Starfsmaður sem fengið hefur viðeigandi þjálfun á að fylgjast með sjúklingnum í a.m.k. 3 klst á heilbrigðisstofnuninni.
 - Sjúklingurinn á að vera þar sem hægt er að sjá hann og/eða heyra í honum
 - Mælt er með því að athugað sé hvort einkenni heilkennis eftir inndælingu hafi komið fram a.m.k. á klukkutíma fresti.

Áður en sjúklingurinn fer af heilbrigðisstofnuninni:

- Staðfestið að sjúklingurinn sé vakandi, áttaður og án ummerkja eða einkenna ofskömmtnar
 - Ef grunur er um ofskömmtnu á sjúklingurinn að vera undir náinni umsjá og eftirliti læknis þar til skoðun staðfestir að ummerki og einkenni séu gengin til baka.
 - Lengja skal 3 tíma eftirlitstímabilið eins og er klínískt viðeigandi hjá sjúklingum sem sýna einhver ummerki eða einkenni sem samrýmast ofskömmtnu olanzapins.
- Ráðleggja á sjúklingnum að vera vakandi fyrir einkennum heilkennis eftir inndælingu það sem eftir er dagsins og tryggja að hann geti fengið aðstoð ef þess þarf.

Eftir að sjúklingurinn fer út af heilbrigðisstofnuninni:

- Sjúklingar ættu ekki að aka eða stjórna vélum það sem eftir er dagsins.

Skammtaháðar breytingar með ZypAdhera

Í 24 vikna slembiraðaðri, tvíblindri, rannsókn með föstum skömmtum þar sem bornar voru saman 3 skammtastærðir af ZypAdhera hjá sjúklingum með geðklofa kom í ljós tölfræðilega marktækur munur á niðurstöðum varðandi öryggi milli skammtahópanna

	ZypAdhera skammtur		
	150 mg/2 vikur	405 mg/4 vikur	300 mg/2 vikur
Þyngd (kg) [†]	0,67	0,89	1,70 [*]
Prólaktín (µg/L) [†]	-5,61	-2,76	3,57 ^{*^}
Fastandi gildi þríglýseríða [‡]	6,5%	9,8%	24,5% ^{*^}
[†] meðalbreyting		[*] p<0,05 samanborið við 150 mg/2 vikna OP forðadreifu	
[‡] breyting frá eðlilegu grunngildi yfir í hátt gildi, óháð tíma (%)		[^] p<0,05 samanborið við 405 mg/4 vikna OP forðadreifu	

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

Eftirlit með efnaskiptum

■ Þyngd

- Eftir meðferð í stuttan tíma var þyngdaraukning um $\geq 7\%$ af upphaflegri líkamsþyngd mjög algeng og þyngdaraukning um $\geq 15\%$ af upphafsþyngd algeng
- Við langtímanotkun var þyngdaraukning um $\geq 25\%$ af upphaflegri líkamsþyngd mjög algeng
- **Vigta ber sjúkling reglulega, til dæmis við upphaf meðferðar, 4, 8 og 12 vikum eftir að meðferð hefst og þar á eftir á ársfjórðungsfresti**

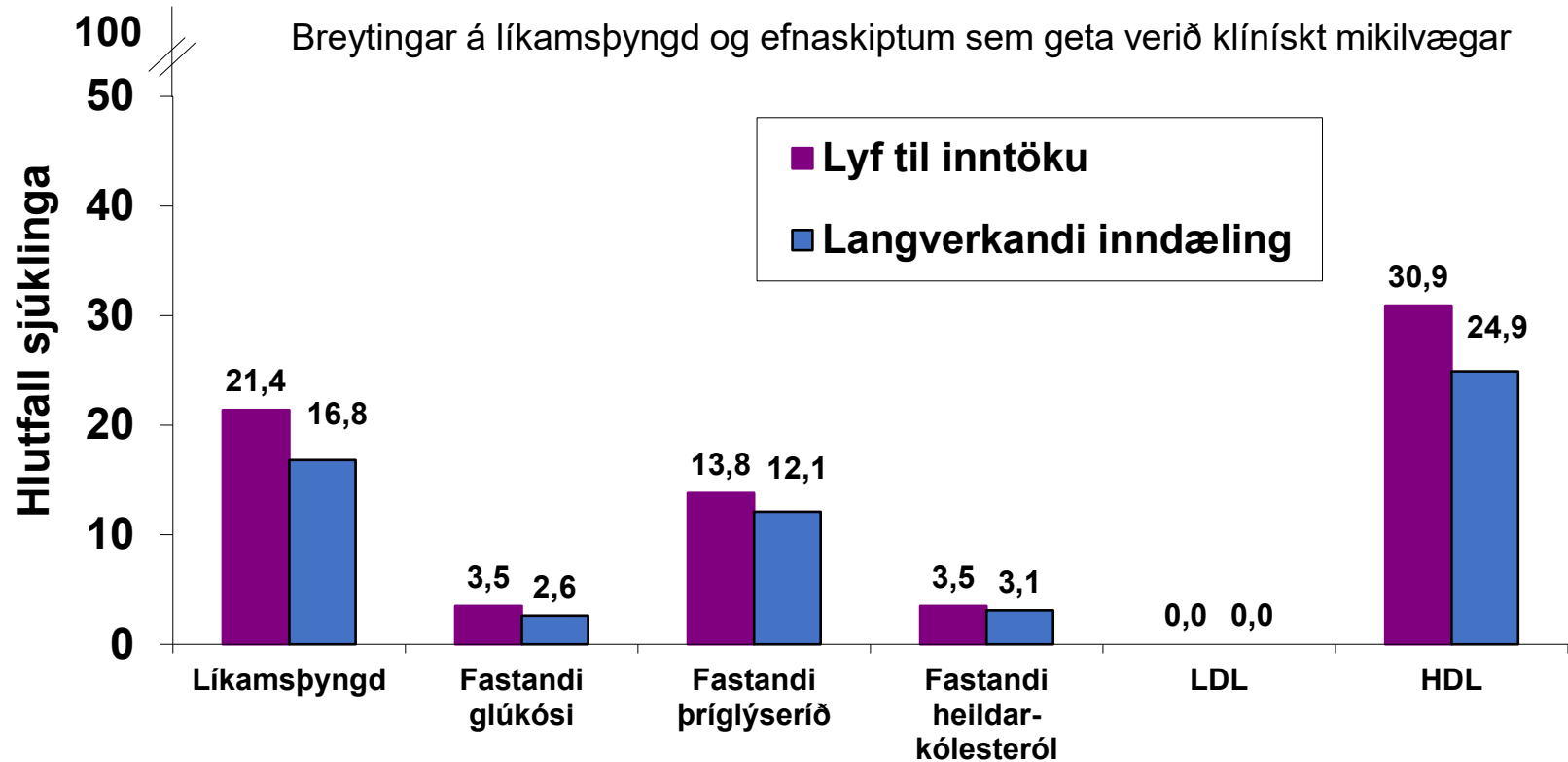
■ Blóðsykurhækkun og sykursýki

- Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá blóðsykurhækkun og/eða að sykursýki hafi komið fram eða versnað, stundum í tengslum við ketónblóðsýringu eða dauðadá, þ.m.t. nokkur dauðsföll.
- **Fylgjast á með sjúklingum sem fá geðrofslyf, þar með talið ZypAdhera, með tilliti til ummerkja og einkenna blóðsykurhækkunar og fylgjast ætti reglulega með sjúklingum með sykursýki eða áhættuþætti fyrir sykursýki, með tilliti til versnunar á stjórnun blóðsykurs.**
- **Mælt er með viðeigandi klínísku eftirliti í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð við geðrofi t.d. með blóðsykurmælingu við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð með olanzapín hefst og árlega eftir það**

■ Blóðfitubreytingar

- Vart hefur orðið við óæskilegar breytingar á blóðfitu hjá sjúklingum sem fá meðferð með olanzapíni
- Meðhöndla á blóðfitubreytingar eins og er klínískt viðeigandi
- **Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðfitum hjá sjúklingum sem fá geðrofslyf, þar með talið ZypAdhera, í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð við geðrofi, t.d. við upphaf meðferðar, 12 vikum eftir að meðferð hefst og 5. hvert ár eftir það**

Sambærileg efnaskipti ZypAdhera og olanzapins til inntöku á 24 vikna tímabili

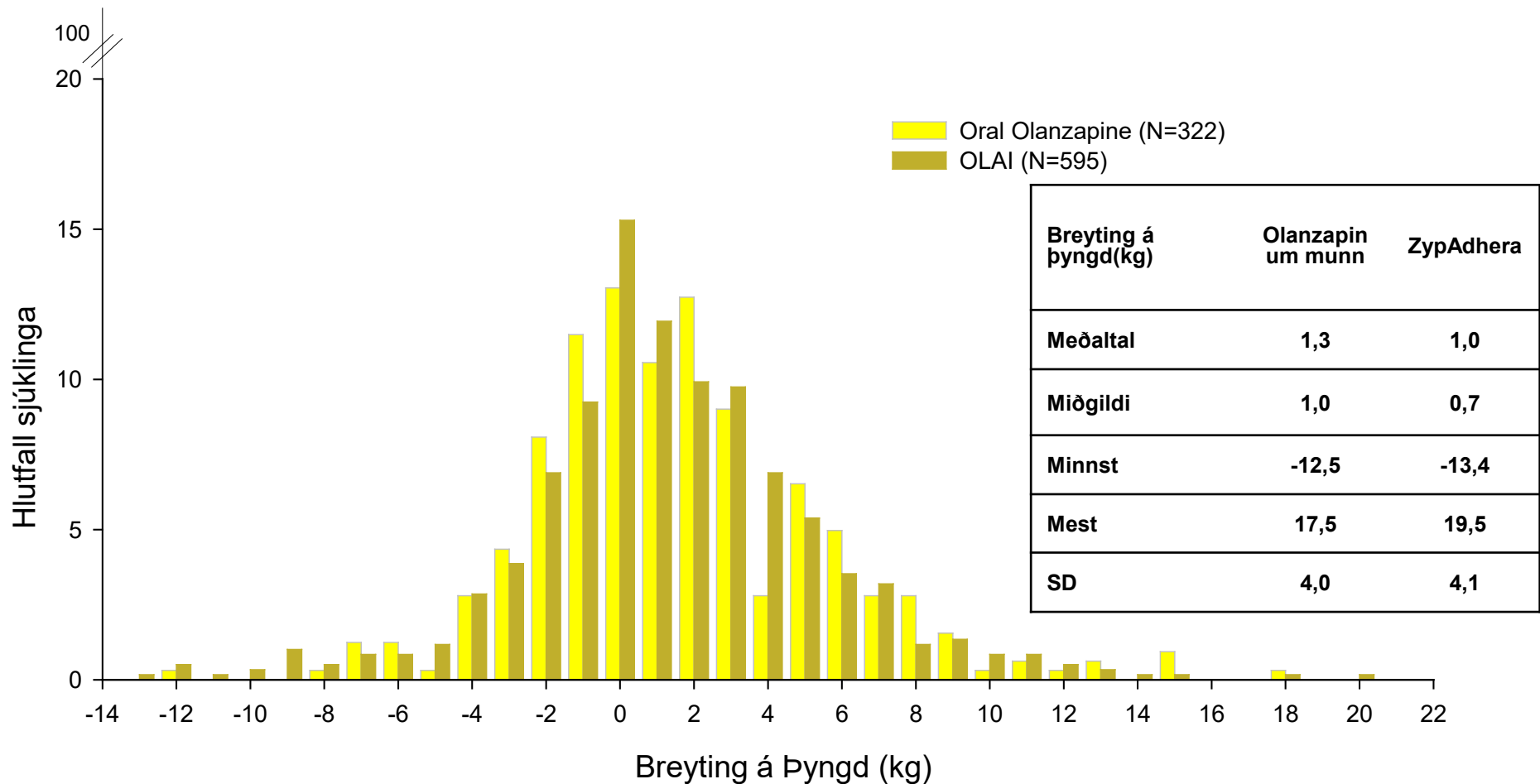


Enginn marktækur munur milli hópa

Langverkandi inndæling = inndæling olanzapín forðadreifu (ZypAdhera)

Skilgreiningar sem skipta máli klínískt: líkamsþyngd, $\geq 7\%$ breyting frá upphafsgildi; fastandi glúkósi, ≥ 7 mmól/l eftir upphafsgildi $< 5,56$ mmól/l; fastandi þríglýseríð, $\geq 2,26$ mmól/l eftir upphafsgildi $< 1,69$ mmól/l; fastandi heildarkólesteról, $\geq 6,21$ mg/dl eftir upphafsgildi $< 5,17$ mmól/l; fastandi LDL, $\geq 4,13$ mmól/l eftir upphafsgildi $< 2,58$ mmól/l; fastandi HDL, $< 1,03$ mmól/l eftir upphafsgildi $\geq 1,03$ mmól/l

Sambærilegar breytingar á þyngd við notkun ZypAdhera og inntöku olanzapins á 24 vikna tímabili



Athugið að upphafsgildi er eftir inntöku olanzapins í 4-8 vikur. Meðalaukning á líkamspyngd á þeim tíma var 1,06 kg.
OLAI = Langverkandi inndæling olanzapins = ZypAdhera

Leiðbeiningar um eftirlit með sjúklingum sem eru í meðferð við geðrofi

Viðeigandi eftirlit með líkamsþyngd, blóðsykri og blóðfitum:

- Vinsamlegast farið eftir gildandi leiðbeiningum um meðferð við geðrofi
- Við aðstæður eins og hér á landi, þar sem ekki eru til staðbundnar leiðbeiningar um meðferð við geðrofi, má styðjast við leiðbeiningar American Diabetic Association eða American Psychiatric Association um viðeigandi eftirlit með efnaskiptum

ZypAdhera og Zyprexa IM –

Þrátt fyrir að olanzapín sé virka efnið í báðum lyfjaformunum og bæði lyfin séu stungulyf til notkunar í vöðva, eru ábendingar fyrir notkun lyfjanna ekki þær sömu

Flokkur	ZypAdhera	Zyprexa IM
Ábending	Ætlað sem viðhaldsmeðferð á geðklofa hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa jafnvægi eftir bráðameðferð með olanzapíni til inntöku.	Ætlað til bráðameðferðar við óróleika og hegðunartruflunum hjá geðklofa sjúklingum eða við geðhæð, þegar lyf til inntöku eiga ekki við.
Samheiti	olanzapín stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa	olanzapíne stungulyfsstofn, lausn
Lyfjaform	olanzapín pamoat dreifa	olanzapín lausn
Tækni við inndælingu	IM, einungis í þjóvöðva	IM
Skammtar	150 mg/2 vikur, 210 mg/2 vikur, 300 mg/2 vikur, 300 mg/4 vikur, 405 mg/4 vikur	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg
Litur á loki hettuglass og lettri á umbúðum	leirrauður (210 mg), ólífugrænn (300 mg), eða blár (405 mg)	fjólublár
Blöndun	með sérstökum leysi sem fylgir með	með sæfðu vatni fyrir stungulyf
Útlit lyfs í sprautu	gult og ógagnsætt	gult og tært

Samantekt: Ávinningur af ZypAdhera meðferð

- Áhrif sáust hjá sjúklingum með bráð einkenni í 8 vikna rannsókn
- Sambærileg verkun og af inntöku olanzapins í 24 vikna viðhaldsmeðferð
- Ekki er þörf á viðbótarmeðferð með geðrofslyfjum til inntöku
- Hægt að gefa skammta á 2 eða 4 vikna fresti