



# ZYPADHERA

*Olanzapin Pulver und Lösungsmittel zur  
Herstellung einer Depot-  
Injektionssuspension*

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

Weitere informative Folien

# Vorstellung der ZypAdhera-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 Sicherheitsprofil wie orales Olanzapin mit Ausnahme des Postinjektions-Syndroms

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

# Ziele der Schulung

## **Folgende Punkte sollten Sie am Ende dieser Schulung beherrschen:**

- Verstehen, was ZypAdhera ist und wie es anzuwenden ist
- Kenntnisse über Wirkeintritt und Wirksamkeit von Zypadhera in der Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Schizophrenie
- 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 Stoffwechseleränderungen
- Erläuterung / Darstellung der Dosierungen von ZypAdhera

**ZypAdhera und Zyprexa intramuskulär** *Der arzneilich wirksame Bestandteil beider Präparate ist Olanzapin. Beide Präparate werden intramuskulär verabreicht. Sie unterscheiden sich jedoch hinsichtlich Indikation und pharmakologischen Eigenschaften.*

Kategorie	ZypAdhera	Zyprexa i.m.
Indikation	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	Gelb, durchsichtig

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

- **Tiefe intramuskuläre gluteale Injektion von Olanzapin**
  - Keine Injektion in den M.deltoideus
- **Einmalige Verabreichung alle 2 oder 4 Wochen**
  - Praktisch unlöslich in Wasser
  - Langsame Resorption an der Injektionsstelle (M. gluteus medius)
- **3 Dosierungen erhältlich (210mg, 300mg, 405mg)**
  - Rekonstituiert auf eine fixe Konzentration von 150 mg/ml



# Vergleichbare Dosierungen von ZYPADHERA und oralem Olanzapin\*

Dosis Olanzapin Oral	ZYPADHERA alle 2 Wochen*	ZYPADHERA alle 4 Wochen*
10 mg/Tag	150 mg	300 mg
15 mg/Tag	210 mg	405 mg
20 mg/Tag	300 mg	—

**\*nach 2 Monaten Behandlung**

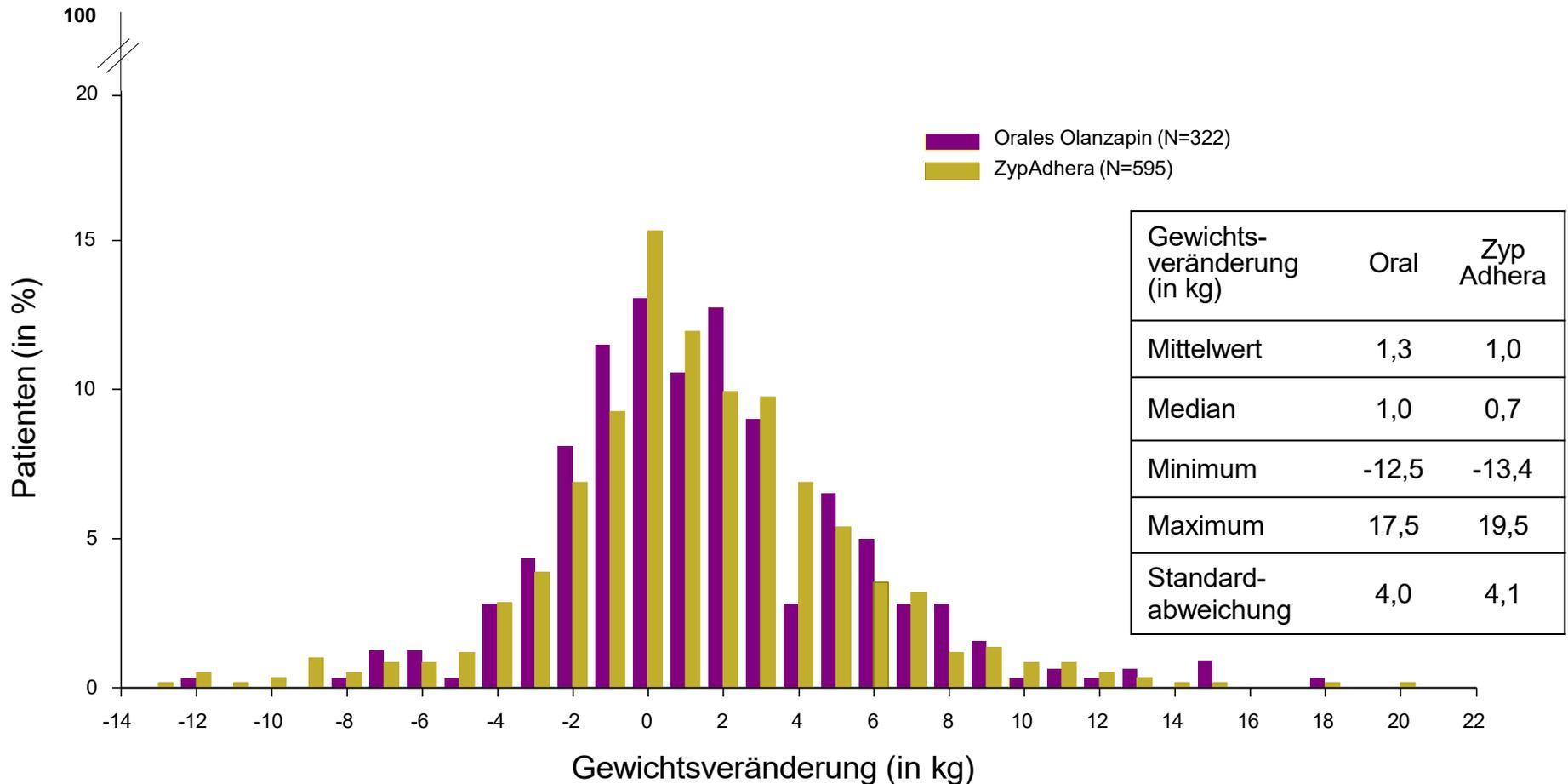
***Genaue Dosierungsinformationen entnehmen Sie bitte der ZypAdhera-Fachinformation***

Weitere informative Folien

ZYPADHERA SPC, accessed 20 September 2021:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Product\\_Information/human/000890/WC500054429.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000890/WC500054429.pdf)

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



**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

# Dosisbezogene Veränderungen unter ZypAdhera

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

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

<sup>†</sup> mittlere Veränderung

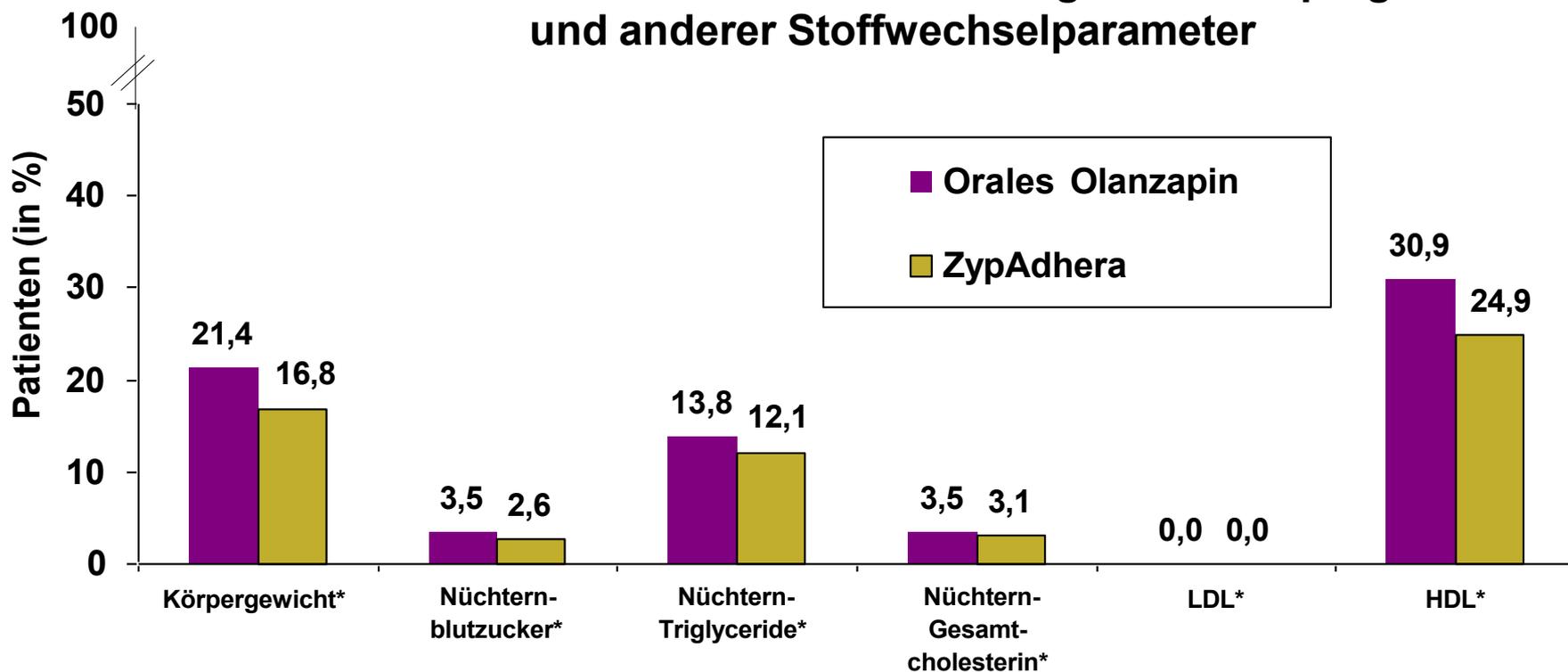
<sup>‡</sup> Veränderung zwischen dem Referenzwert (Baseline) und dem Höchstwert (beliebiger Zeitpunkt) (in %)

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

<sup>^</sup>p < 0,05 versus 405 mg/4 Wo. Olanzapin-Depot

# Vergleichbare Stoffwechselprofile für ZypAdhera und orales Olanzapin über 24 Wochen

## Potenziell klinisch relevante Veränderungen des Körpergewichts und anderer Stoffwechselfparameter



Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen

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

\* von einem Baseline-Spiegel

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

# Stoffwechselüberwachung

## ▪ **Körpergewicht**

- Bei Kurzzeitgabe war eine Gewichtszunahme  $\geq 7\%$  des Ausgangskörpergewichtes sehr häufig und  $\geq 15\%$  des Ausgangskörpergewichtes häufig.
- Eine Gewichtszunahme  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  und  $\geq 25\%$  des Ausgangskörpergewichtes war bei Langzeitgabe sehr häufig (64,4 %, 31,7 % und 12,3 %).
- **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 gelegentlich berichtet, mitunter 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, dann nach 12 Wochen und danach im Abstand von 5 Jahren**

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

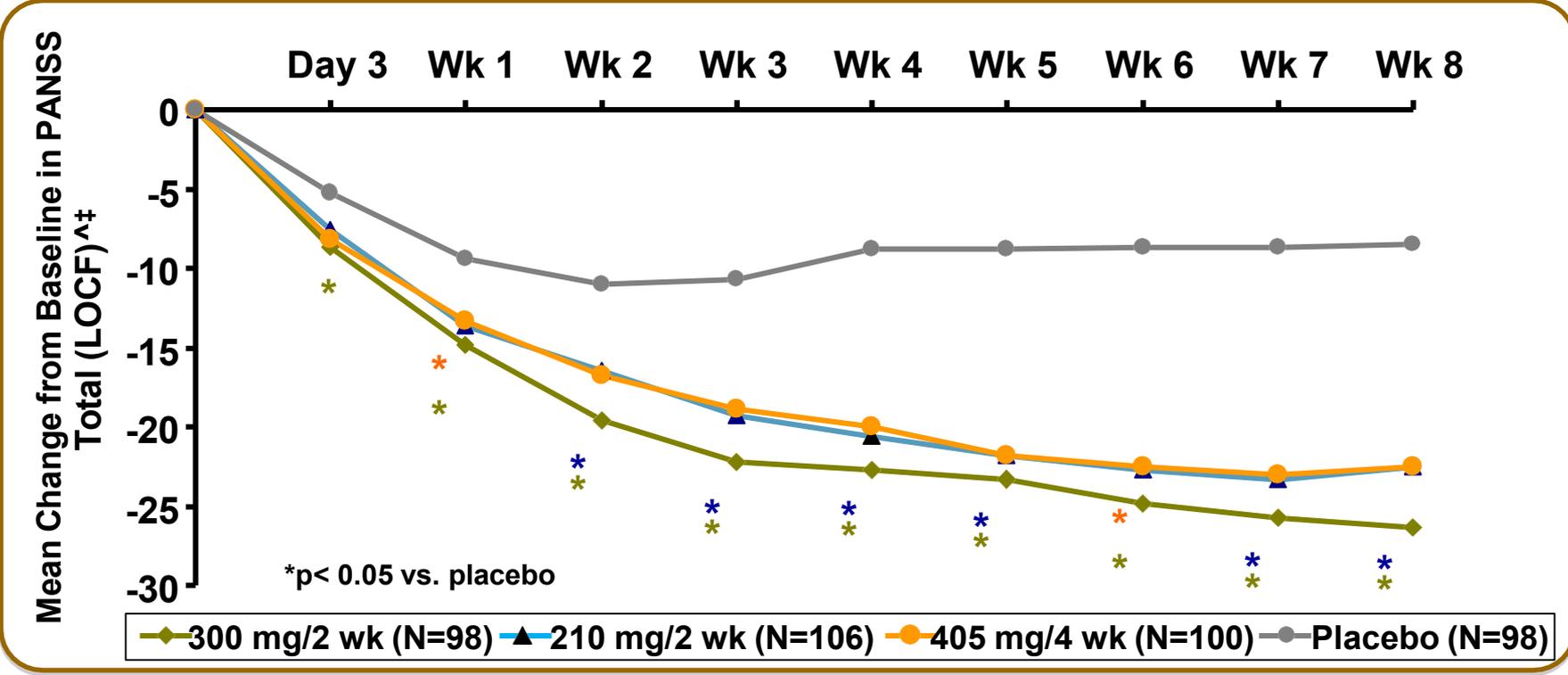
## Angemessene Überwachung des Körpergewichts, des Blutzuckerspiegels und der Lipidspiegel:

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

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, DGPPN e.V. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe: S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung, 2019, Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019

verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/038-009l\\_S3\\_Schizophrenie\\_2019-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-009l_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf) [22.09.2021]

# Mittlere Änderungen im PANSS-Gesamtscore bei Schizophrenie-Patienten behandelt mit ZYPADHERA oder Placebo (US-Studie)



Zugabe von oralen Antipsychotika war in der Studie nicht erlaubt

^primary endpoint: mean baseline to endpoint decrease (8 weeks) on PANSS  
 secondary efficacy measures at day 3 significant for two dosages  
 secondary efficacy measures at day 7 significant for the 3 dosages

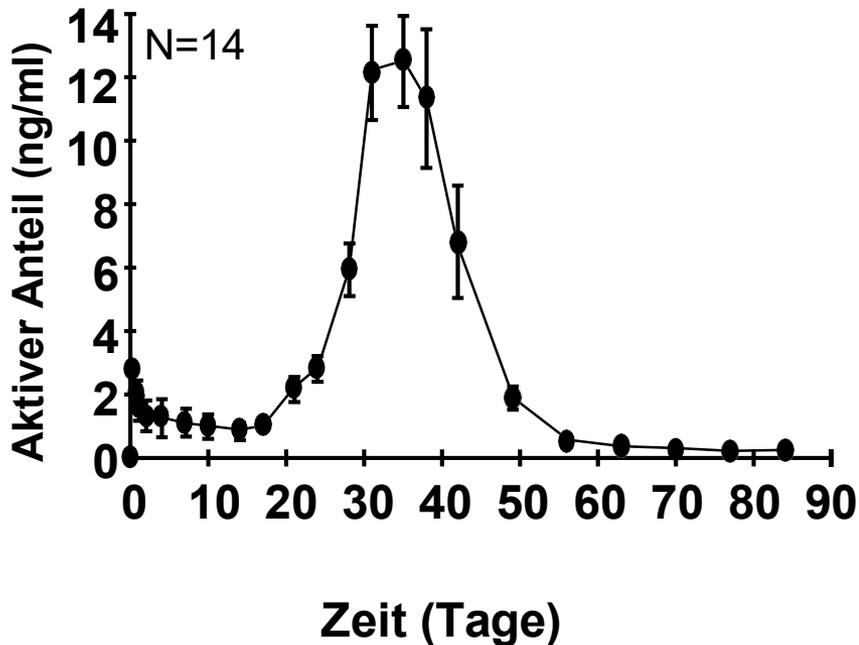
‡LOCF = Last Observation Carried Forward

In dieser klinischen Studie direkter Switch von laufender Therapie auf Olanzapin Depot. Bei Verschreibung muss der Patient vor Einstellung auf Olanzapin Depot ausreichend mit oralem Olanzapin stabilisiert werden.

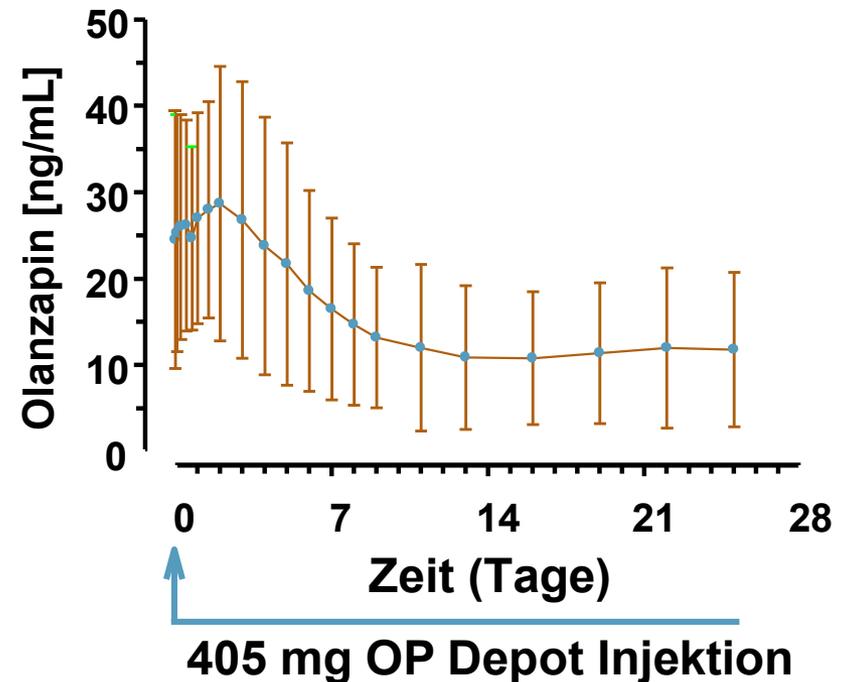
Weitere informative Folien

# Mittlere Plasmakonzentrationen bei einmaliger Risperdal Consta- oder ZYPADHERA-Injektion

## Risperdal Consta 25 mg<sup>1,2</sup>



## ZYPADHERA 405 mg<sup>3</sup>

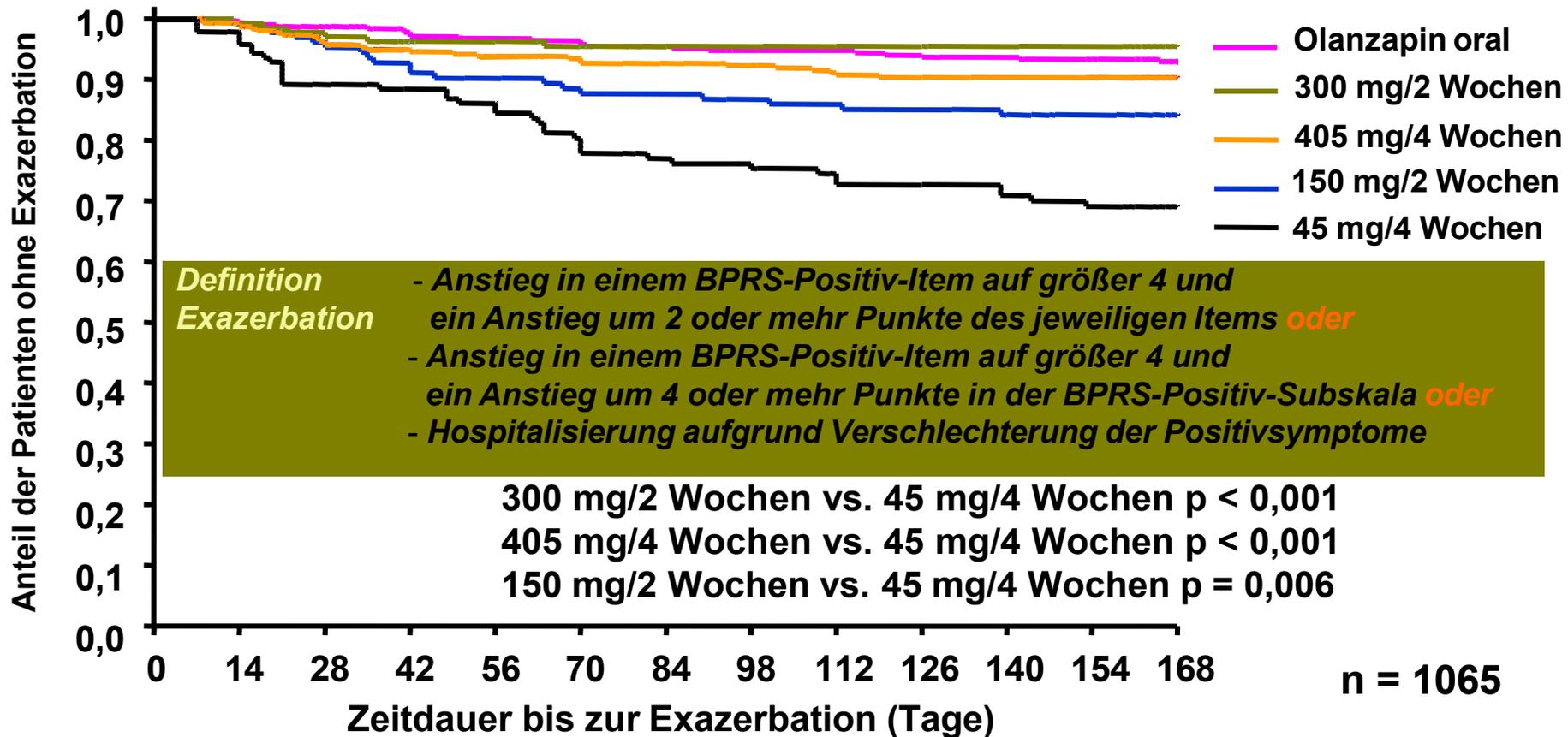


1 Gefvert et al. *Int. J. of Neuropsychopharmacology*. 2005;8:27-36

2 Eerdeken et al. *Schizophrenia Research*. 2004;70:91-100

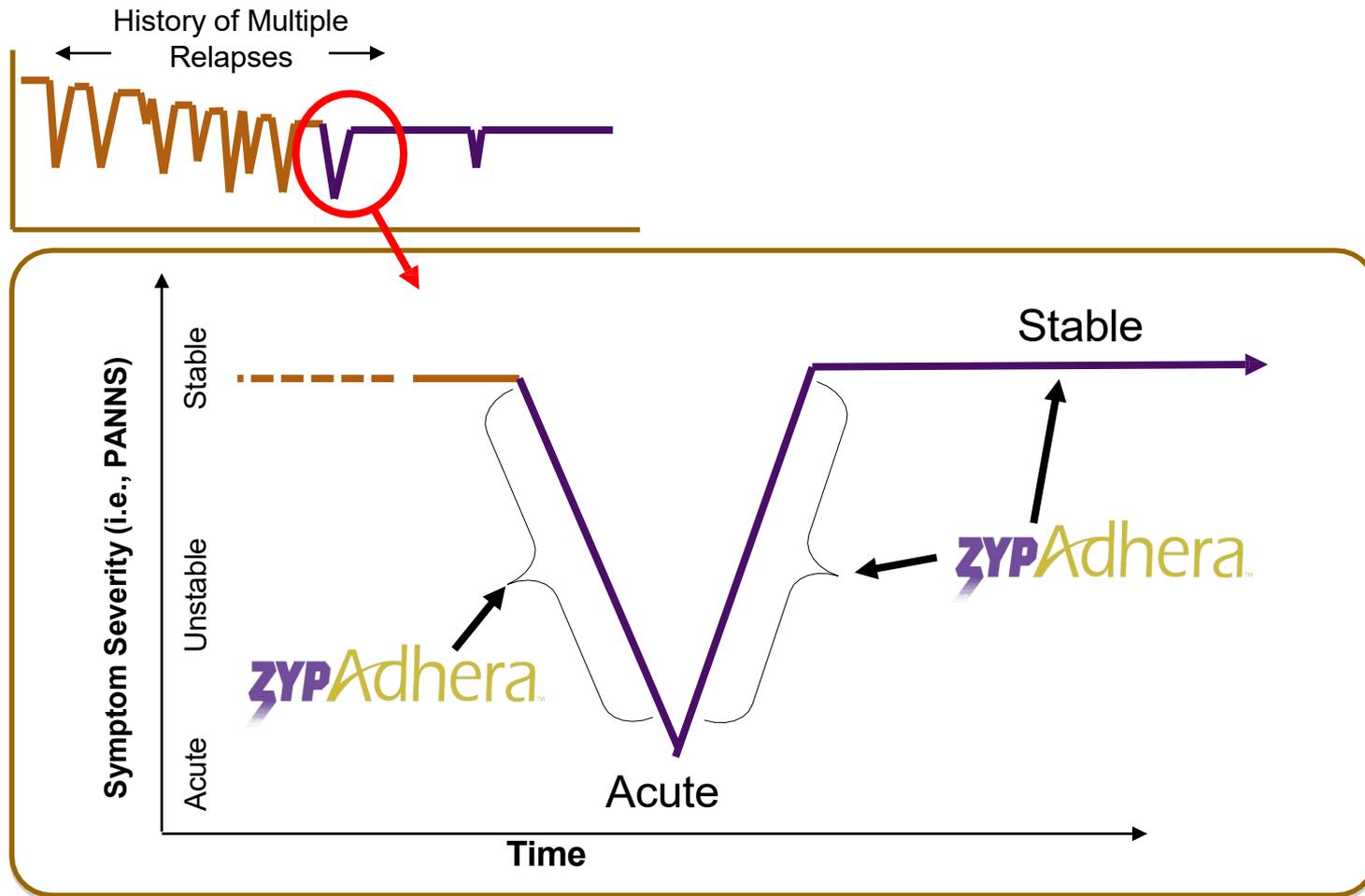
3 FDA website, accessed 8 May 2013: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4338s1-00-index.htm>

# Zeitdauer bis zur Exazerbation (EU-Studie)



Zugabe von oralen Antipsychotika war in der Studie nicht erlaubt

# Krankheitsverlauf und ZYPADHERA



# **Zusammenfassung: Vorteile der Behandlung mit ZypAdhera**

- **Wirksamkeit über einen Zeitraum von 8 Wochen bei Patienten mit akut psychotischen Episoden belegt**
- **Keine Unterschiede bzgl. Wirksamkeit im Vergleich zu oralem Olanzapin in der Langzeittherapie (24 Wochen – Studie)**
- **Zusätzliche orale Antipsychotika sind nicht erforderlich**
- **Wahlweise 2- oder 4-wöchiges Injektionsintervall möglich**

# Was ist ein Postinjektions-Syndrom?

## = “Post Injection Delirium/Sedation Syndrome”

- 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:
  - **Delirium:** einschließlich Verwirrtheit, Desorientiertheit, Agitation, Angst und anderen kognitiven Beeinträchtigungen
  - **Sedierung:** reichend von einem leichten Schweregrad bis zum Koma (Dauer bis zu 12h)
- **Andere berichtete Symptome** waren extrapyramidale Symptome, Sprachstörungen, Ataxie, Aggression, Schwindel, Schwäche, Hypertension und Krampfanfälle.
- **Das Postinjektions-Syndrom trat typischerweise mit zunächst leichten Symptomen auf, die im Verlauf an Zahl und/oder Schwere zunahmen.**
- Das klinische Bild kann an eine Alkoholintoxikation erinnern.

Zeitpunkt des Beginns der Symptome	Patienten
< 60 Minuten nach der Injektion	~ 80 %
1 bis 3 Stunden nach der Injektion	~ 20 %
> 3 Stunden nach der Injektion	< 5 % (2 Fälle)

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

Symptomgruppen (N=30 Ereignisse)	Initial aufgetreten %	Zu beliebigem Zeitpunkt aufgetreten %
<b>Sedierung</b> (Somnolenz, Sedierung, Bewusstlosigkeit)	40	87
<b>Delirium</b> (gesamt)	47	97
Sprachstörungen (Dysarthrie)	23	70
Motorische Störungen (Ataxie)	23	40
Kognitive Beeinträchtigung (Desorientiertheit, Verwirrtheit)	27	57
EPS, Akathisie, unwillkürliche Bewegungen und erhöhter Tonus der Extremitäten	10	23
Agitation, Aggressivität, Gereiztheit, Angst, Unruhe <sup>a</sup>	7	30
allg. Unwohlsein (Schwindel- oder Schwächegefühl)	63	67
Arterielle Hypertension	3	7
möglicher Krampfanfall	0	7

EPS = extrapyramidal-motorische Störungen

<sup>a</sup> Unruhe kann ein Zeichen von EPS (Akathisie) sein

# Mögliche Ursachen und Mechanismen des Postinjektions-Syndroms 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)
    - 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.

# 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 (etwa 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.

Behördlich vorgeschriebene Pflichtinformation

## Klinischer Verlauf bei Patienten mit Postinjektions-Syndrom

- Ein klinisch relevanter Blutdruckabfall wurde nicht beobachtet.
- Es wurde keine Atemdepression beobachtet.
- Bei einigen Patienten kam es zu einem vorübergehenden Bewusstseinsverlust (23 %).
- Die meisten Patienten wurden zur weiteren Beobachtung bzw. Behandlung hospitalisiert (77 %).
- Zwei Patienten wurden nach der parenteralen Gabe von Benzodiazepinen prophylaktisch intubiert (es wurde keine Atemdepression festgestellt).
- 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.

# 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 (siehe Fachinformation)

– zu beachten bei jeder 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.
  - Empfohlen wird eine mindestens stündliche Prüfung auf Anzeichen eines Postinjektions-Syndroms.

## Unmittelbar vor dem Verlassen der Einrichtung:

- Sicherstellen, dass der Patient wach und orientiert ist und keine Anzeichen oder Symptome einer Olanzapin-Überdosierung 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 Anzeichen oder 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.

# 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

# Zypadhera: Vorteile versus potentielle Risiken

## Vorteile/Nutzen

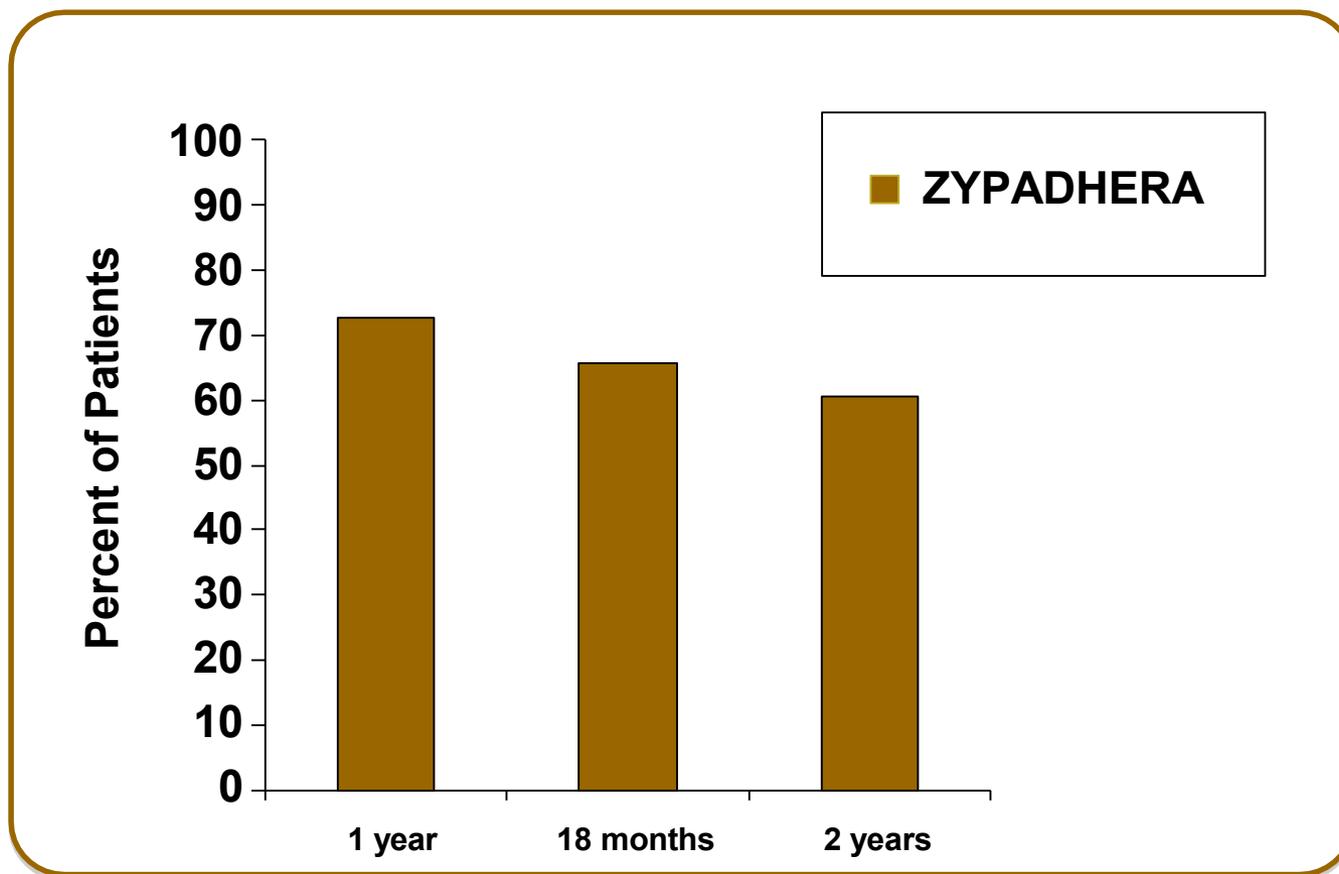
- Nachgewiesene Wirksamkeit bei Schizophrenie
- Orale Supplementation nicht erforderlich
- 2- oder 4-wöchiges Injektionsintervall möglich

## Risiken

- Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit oraler Zyprexabehandlung, mit Ausnahme von injektionsbedingten Nebenwirkungen
- Postinjektionssyndrom möglich
- Beobachtungszeitraum und Sicherheitsvorkehrungen

Gewichtung von Sicherheitsprofil vs. potentielltem Nutzen bei Patienten mit Schizophrenie, die Depotmedikation benötigen

# 66% der mit Zypadhera behandelten Patienten setzen die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 18 Monaten fort



Weitere informative Folien