



ZYPADHERA

Olanzapine pulver og solvens til
depotinjektionsvæske, suspension



Lilly

Patienter, der behandles med depotantipsykotika, kan...



- Have haft flere **tilbagefald** og/eller nylige hospitalsindlæggelser
- Have haft flere **mislykkede** forsøg med **peroral behandling**
- Have problemer med **dårlig adhærens**
- Have **symptomer** – positive og/eller negative symptomer
- **Mangle viden** om sygdommen



Tillægsfaktorer

Ændring i behandlingsteam
Stofmisbrug
Komplekst medicineringsregimen

Utilstrækkelig effekt
Problemer med medicintolerabilitet
Utilstrækkelig netværk

Dagsorden

Formålet med dagens møde er at:

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

Indføring af en ny behandlingsmulighed

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 produktresumeeet for ZypAdhera

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



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 postinjektions- syndrom

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, akatisi, 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 (akatisi)

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

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

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:

- Patienterne bør observeres i mindst tre timer af kvalificeret sundhedspersonale i lokaler med mulighed for medicinsk behandling
 - 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

Sammenlignelig sikkerhedsprofil for ZYPADHERA og peroralt olanzapin: 24-ugers forsøg

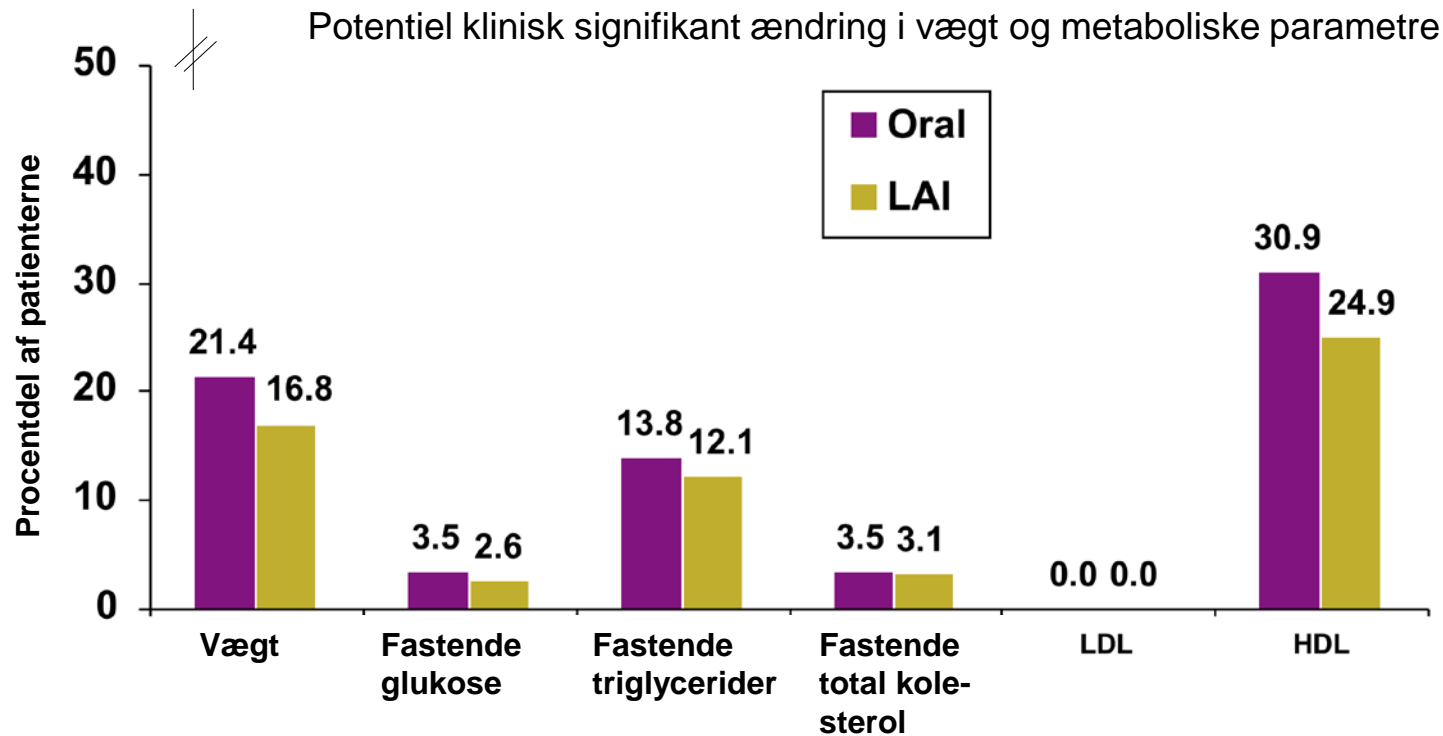
Hændelser opstået under behandlingen (TEAE) > 2 % hos ZYPADHERA patienter

	ZYPADHERA %	Peroral Olanzapin %
Patienter med ≥ 1 TEAE	52.1	46.9
Vægtøgning	7.2	7.5
Søvnløshed	7.2	4.0
Nasopharyngitis	4.3	4.3
Angst	4.8	2.8
Hovedpine	3.2	4.3
Døsighed	3.8	2.8
Smerter ved injektionsstedet	2.3	0.9
Hallucinationer	2.3	0.6

Der sås ingen statistisk signifikant forskel ved nogen af disse hændelser

De rapporterede hændelser ved ZypAdhera svarer til de rapporterede hændelser ved peroralt olanzapin, når der tages højde for administrationsmåden

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

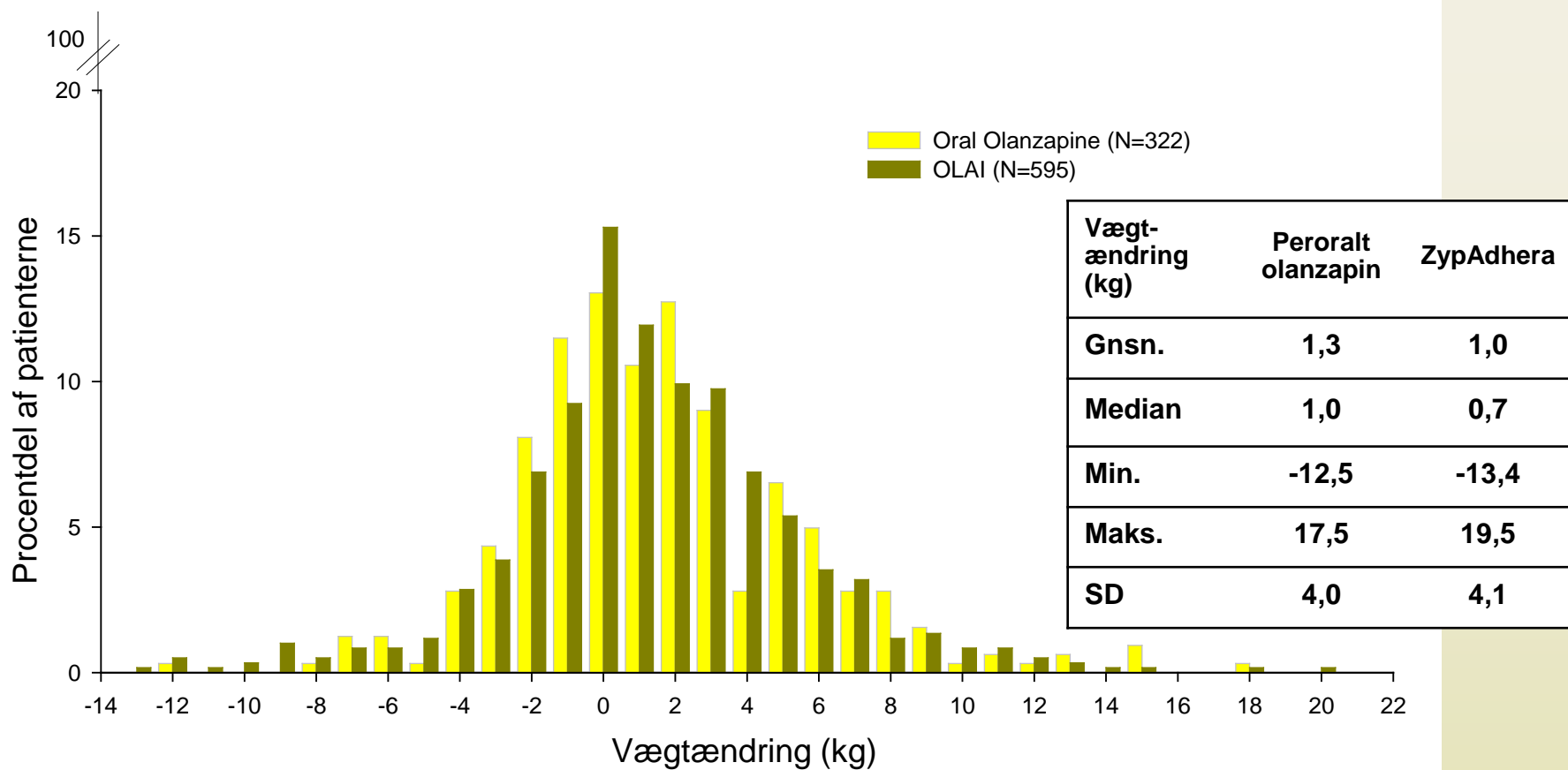


Ingen signifikante forskelle mellem grupperne.

LAI = langtidsvirkende olanzapin-injektion = ZypAdhera

Definitioner på potentiel klinisk signifikans: vægt: $\geq 7\%$ ændring fra baseline; fastende glukose: ≥ 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

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
[‡] Ændring fra normal ved baseline til høj på et vilkårligt tidspunkt (%)

* p < 0,05 mod 150 mg/2 uger OP-depot
^ 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 antipsykotika, 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 antipsykotika, 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.

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
 - http://professional.diabetes.org/CPR_search.aspx
 - http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_6.aspx

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 ugennemsigtigt	Klar gul

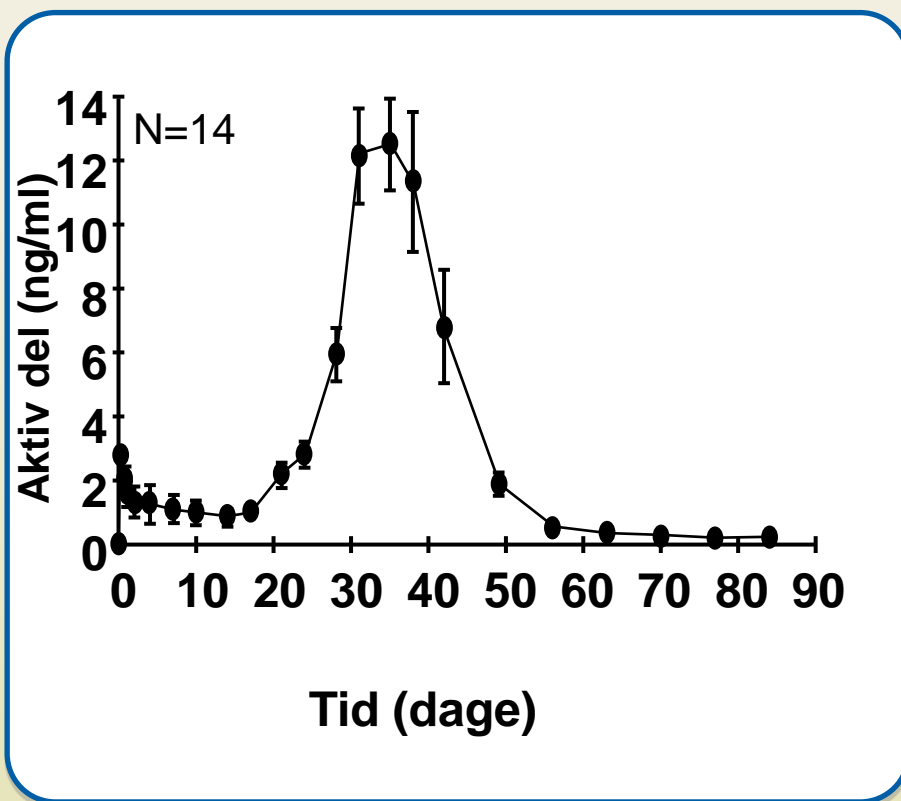
Fleksibel dosering

Tilnærmelsesvis dosisækvivalenter for ZypAdhera og peroralt olanzapin

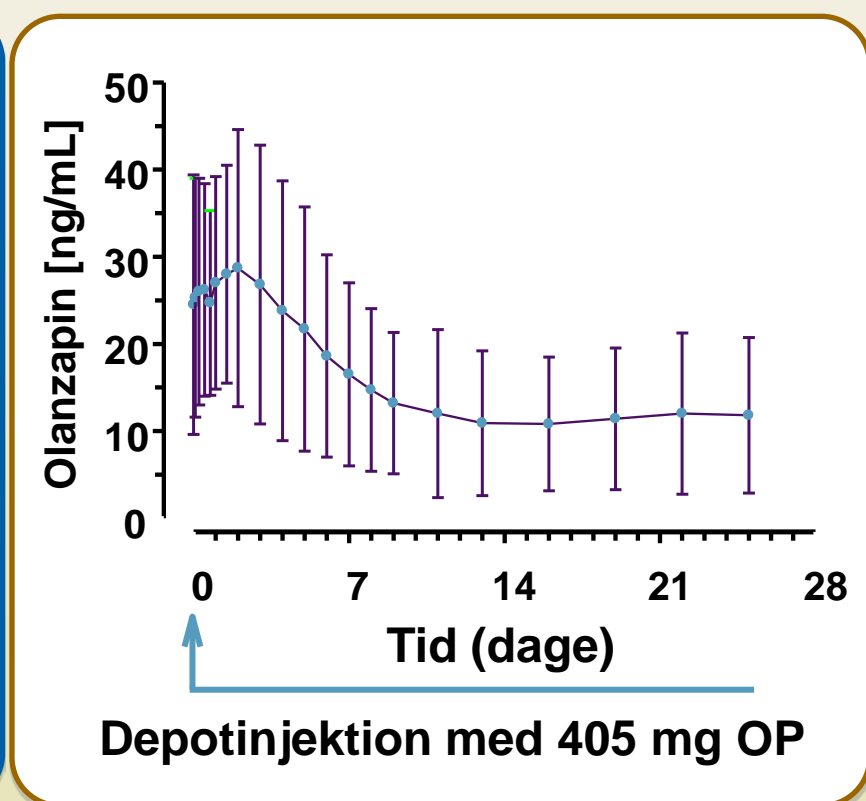
Måldosis af peroralt olanzapin	Anbefalet startdosis af ZypAdhera	Vedligeholdelsesdosis efter 2 måneders behandling med ZypAdhera
10 mg/dag	210 mg/2 uger eller 405 mg/4 uger	150 mg/2 uger eller 300 mg/4 uger
15 mg/dag	300 mg/2 uger	210 mg/2 uger eller 405 mg/4 uger
20 mg/dag	300 mg/2 uger	300 mg/2 uger

Gennemsnitlige plasmakoncentrationer efter en enkelt injektion med Risperdal Consta eller ZypAdhera

Risperdal Consta 25 mg^{1,2}



ZYPADHERA 405 mg³

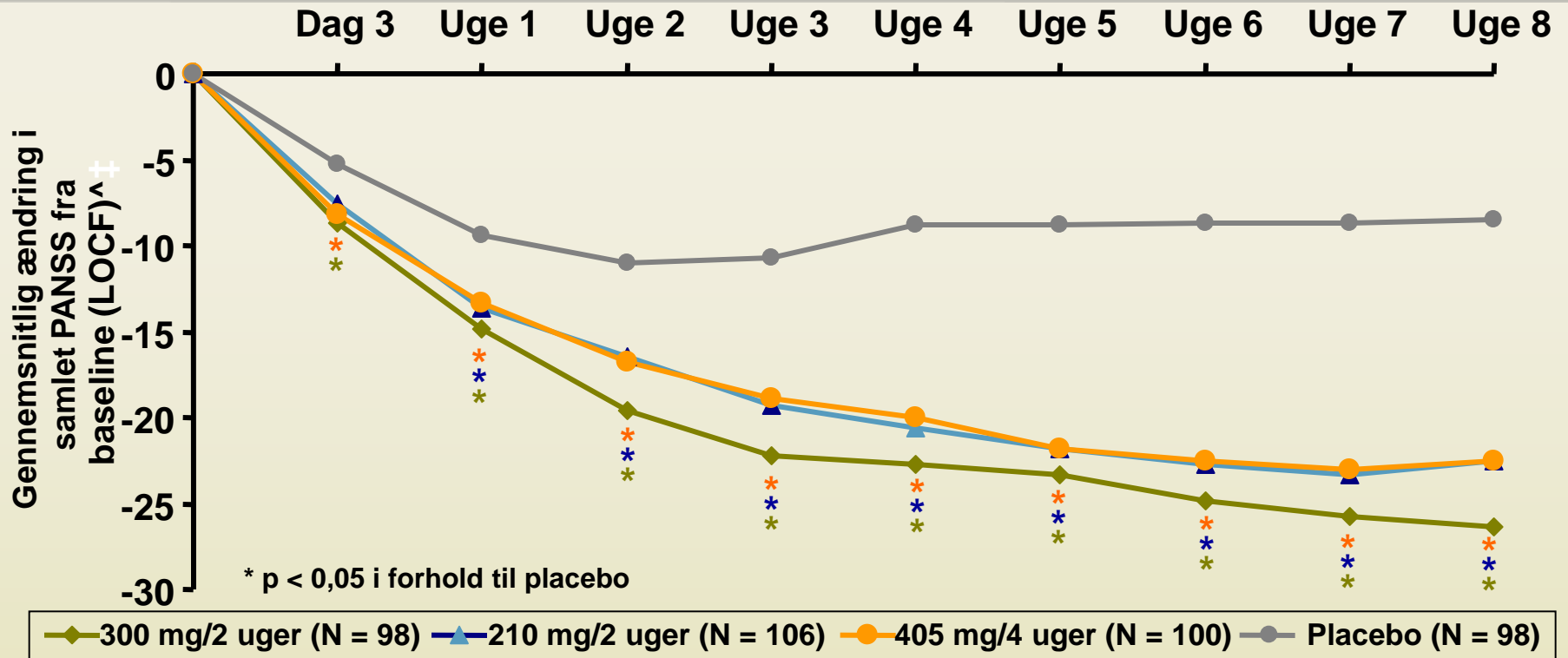


1 Gefvert et al. *Int. J. of Neuropsychopharmacology*. 2005;8:27-36

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

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

Gennemsnitlig ændring i den samlede PANSS-score hos skizofrene patienter, der behandles med ZypAdhera

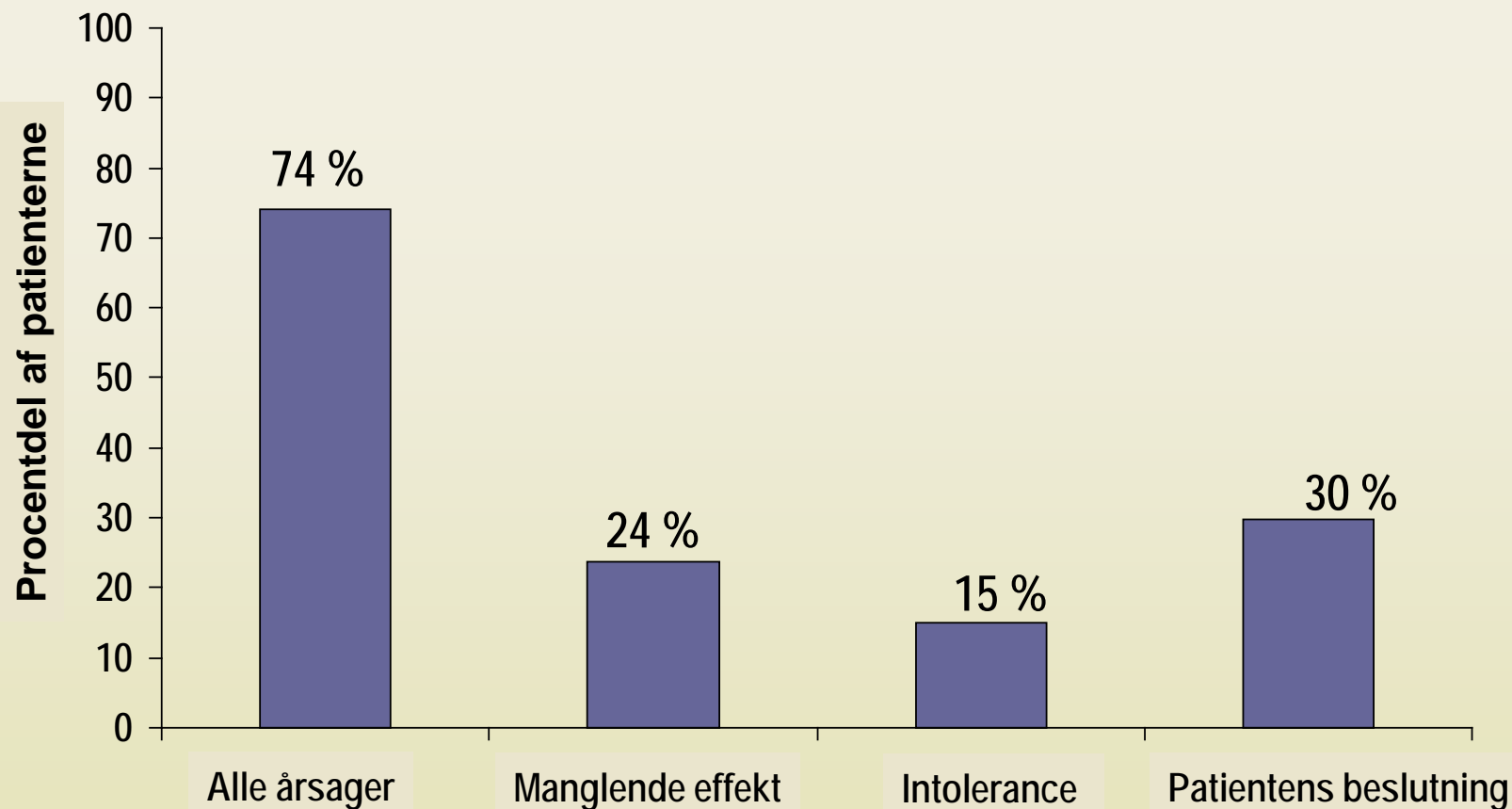


Supplerende behandling med et peroralt antipsykotikum var ikke tilladt under hele forsøget

[^] primært endpoint: gennemsnitlig reduktion i PANSS fra baseline til endpointet (8 uger)
sekundært effektmål på dag 3: signifikans ved to doseringer
sekundært effektmål på dag 7: signifikans ved de tre doseringer

†LOCF = Last Observation Carried Forward

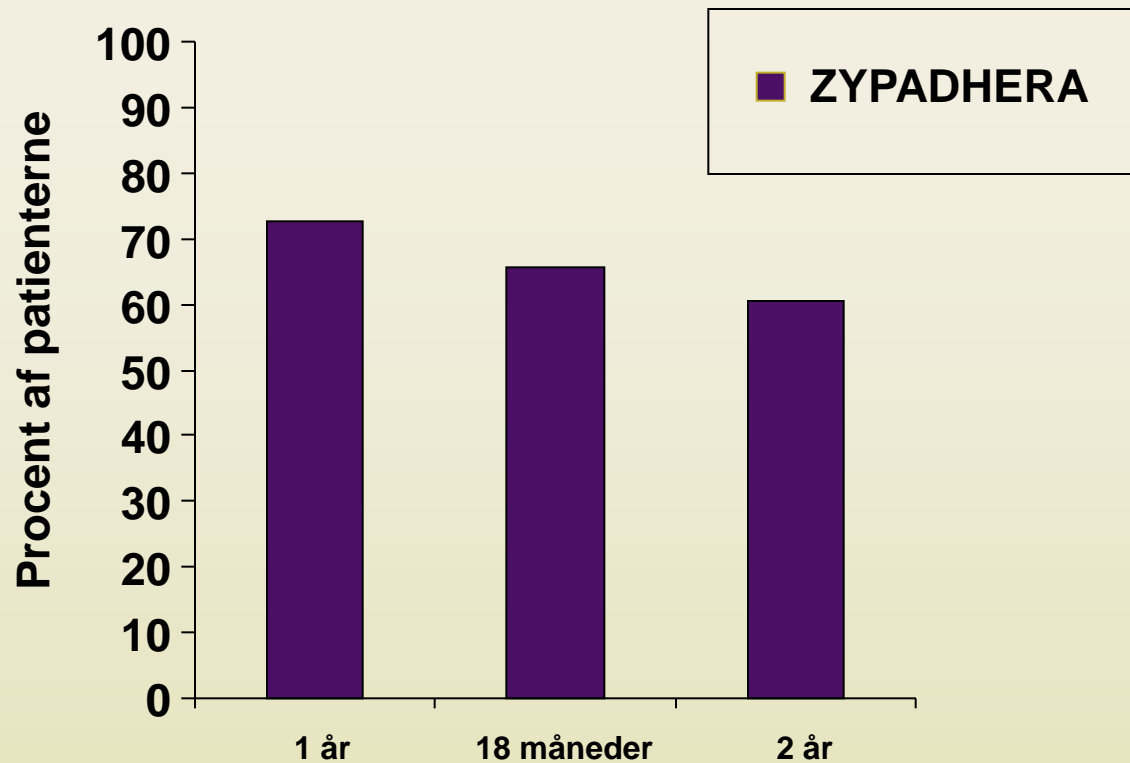
Årsager til seponering hos patienter med skizofreni i CATIE-forsøget over 18 måneder¹



CATIE = Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness.

1. Bearbejdet fra: Lieberman JA, et al. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209-1223.

66 % af patienterne får fortsat behandling med ZYPADHERA efter 18 måneder



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 supplerung med peroralt antipsykotikum**
- **Mulighed for 2 og 4 ugers dosering**

Overvejelser ved brug af ZypAdhera

Fordele ved ZypAdhera

- Effektivt mod skizofreni
- Hurtigt indtrædende effekt
- Ikke nødvendigt med supplerende peroral medicinering
- Flexibel dosering



Sikkerhedsprofil og risikohåndtering

- Kendt bivirkningsprofil svarende til peroralt olanzapin, bortset fra injektionsrelaterede hændelser
- Postinjektionssyndrom