



# ZypAdhera

*Olanzapin pulver og solvens til  
depotinjektionsvæske suspension*

## INSTRUKTIONER I REKONSTITUTION OG ADMINISTRATION

# INSTRUKTIONER I TILBEREDNING OG ADMINISTRATION

## Processen

- Tilberedning
  - Klargøring af injektionsudstyret
  - Bestemmelse af mængden af solvens til rekonstitution
  - Rekonstituering af ZypAdhera®
- Administration
- (Kanyler og sikkerhedsinformation)

# Tilberedning

## TRIN 1: Klargøring af materialet

Tag pakkens indhold ud



**Pakken indeholder:**

- **Hætteglas med ZypAdhera<sup>®</sup> pulver** til depotinjektionsvæske, suspension
- **Hætteglas med solvens** til ZypAdhera<sup>®</sup>
- En Hypodermic Needle-Pro<sup>®</sup> **sprøjte og sikkerhedskanyle** (19-gauge, 38 mm).
- **To** Hypodermic Needle-Pro<sup>®</sup> **sikkerhedskanyler** (19-gauge, 38 mm)

Denne tabel viser mængden af solvens som skal benyttes til tilberedning af ZypAdhera<sup>®</sup> pulver til depotinjektionsvæske.

<b>ZypAdhera<sup>®</sup> styrke på hætteglas (mg)</b>	<b>Mængde fortyndingsvæske som skal tilsættes (ml)</b>
<b>210</b>	<b>1.3</b>
<b>300</b>	<b>1.8</b>
<b>405</b>	<b>2.3</b>

Det er vigtigt at være klar over at der er mere solvens i hætteglasset end det der er brug for til rekonstituering.

# Tilberedning

## TRIN 3: Tilberedning af ZypAdhera®

- Løsgør pulveret ved at **banke hætteglasset let**.
- **Træk den forudbestemte mængde solvens op i sprøjten** (beregnet i trin 2), og indsprøjt fortyndingsvæsken i hætteglasset med pulver.
- **Hætteglasset bankes let, men fast og gentagne gange imod en hård overflade, indtil der ikke er noget synligt pulver (figur a).**



Figur a

# Tilberedning

## TRIN 3: Tilberedning af ZypAdhera®

- **Kontroller at der ikke er klumper i hætteglasset.** Pulver som ikke er opslæmmet ses som gule, tørre klumper som klæber til hætteglasset. **Det kan være nødvendigt at banke yderligere** hvis der stadigvæk er klumper (se figur B).



**Ikke suspenderet: synlige klumper**



**Suspenderet: ingen klumper**

**Figur B: Check om der er klumper og fortsæt proceduren hvis det er nødvendigt.**

# Tilberedning

## TRIN 3: Tilberedning af ZypAdhera®

- **Ryst hætteglasset kraftigt til suspensionen virker jævn og er ensartet i farve og struktur.** Opløsningen skal være gul og uigennemsigtig (se figur C).



**Figur C: Ryst hætteglasset kraftigt**

**Skulle der dannes skum, så lad hætteglasset stå, indtil skummet forsvinder.** Hvis produktet ikke benyttes straks, skal det rystes kraftigt for at få det ensartet igen.

# Administration

## TRIN 4: Injektion af ZypAdhera<sup>®</sup>

Denne tabel bestemmer den mængde af ZypAdhera<sup>®</sup> suspension som skal injiceres.

<b>Dosis (mg)</b>	<b>ZypAdhera<sup>®</sup> indhold i hætteglas (mg)</b>	<b>Slutvolumen som skal injiceres (ml)</b>
<b>150</b>	<b>210</b>	<b>1.0</b>
<b>210</b>	<b>210</b>	<b>1.4</b>
<b>300</b>	<b>300</b>	<b>2.0</b>
<b>405</b>	<b>405</b>	<b>2.7</b>

Suspensionens koncentration er altid 150 mg/ml olanzapin.



# Administration

## TRIN 4: Injektion af ZypAdhera®

- Sæt en sikkerhedskanyle på sprøjten.
- **Træk langsomt den ønskede mængde ud.** NB! Der vil være noget tilbage i hætteglasset
- Fastgør sikkerhedskanylens kanylebeskyttelsesudstyr og fjern kanylen fra sprøjten. (Når suspensionen er trukket op af hætteglasset **skal den anvendes straks**).
- Udvælg og forbered et injektionssted i lænderegionen.

**KUN TIL DYB INTRAMUSKULÆR GLUTEAL INJEKTION.**

# Administration

## TRIN 4: Injektion af ZypAdhera®



- Prepare Materials
- Determine Reconstitution Volume
- Reconstitute
- Inject

# 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 %
<b>Sedation</b> (døsighed, sedation, bevidstløshed)	40	87
<b>Delirium</b> (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 <sup>a</sup>	7	30
Generel utilpashed (svag, svimmel, utilpas)	63	67
Hypertension	3	7
Mulige krampeanfald	0	7

Forkortelse: EPS = ekstrapyramidale symptomer

<sup>A</sup> 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

# 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

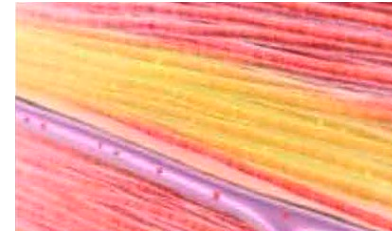


# Mulig årsagssammenhæng eller mekanisme og forsigtighedsregler ved injektion

- **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

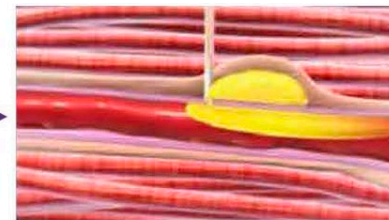


---

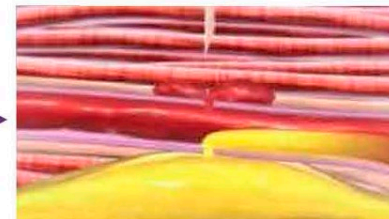
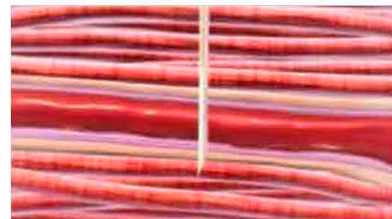
## Teoretisk model for utilsigtet distribution

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) <sup>†</sup>	0,67	0,89	1,70*
Prolaktin (µg/l) <sup>†</sup>	-5,61	-2,76	3,57 <sup>*^</sup>
Fastende triglycerider <sup>‡</sup>	6,5 %	9,8 %	24,5 % <sup>*^</sup>

<sup>†</sup> Gennemsnitlig ændring  
<sup>‡</sup> 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 monitorering<sup>1</sup>

## ▪ *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*

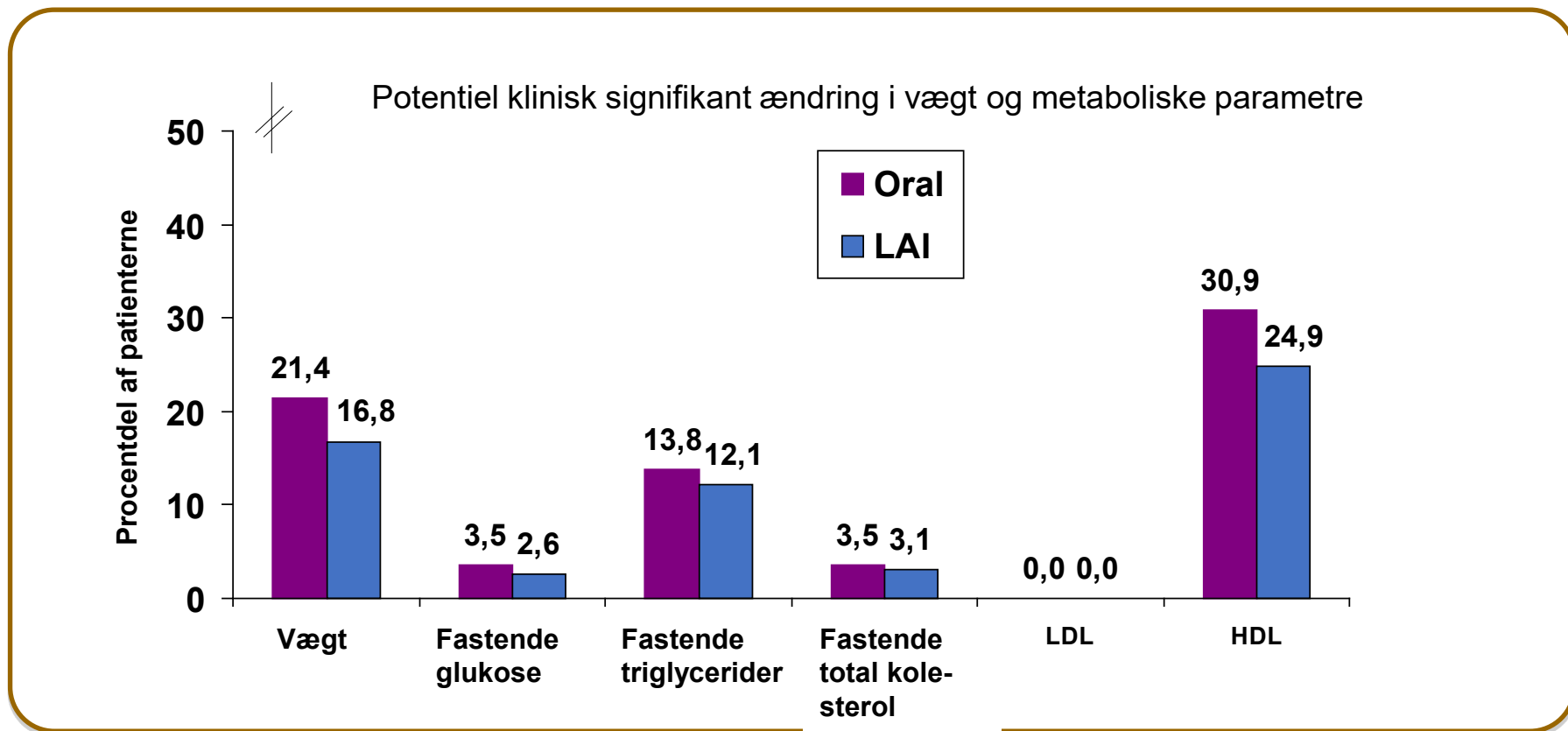
- Hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes, af og til forbundet med ketoacidose eller koma, herunder enkelte dødelige tilfælde, er indberettet med hyppigheden ikke almindelig
- **Patienter, der behandles med antipsykotiske lægemidler, herunder ZypAdhera, bør observeres for tegn og 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

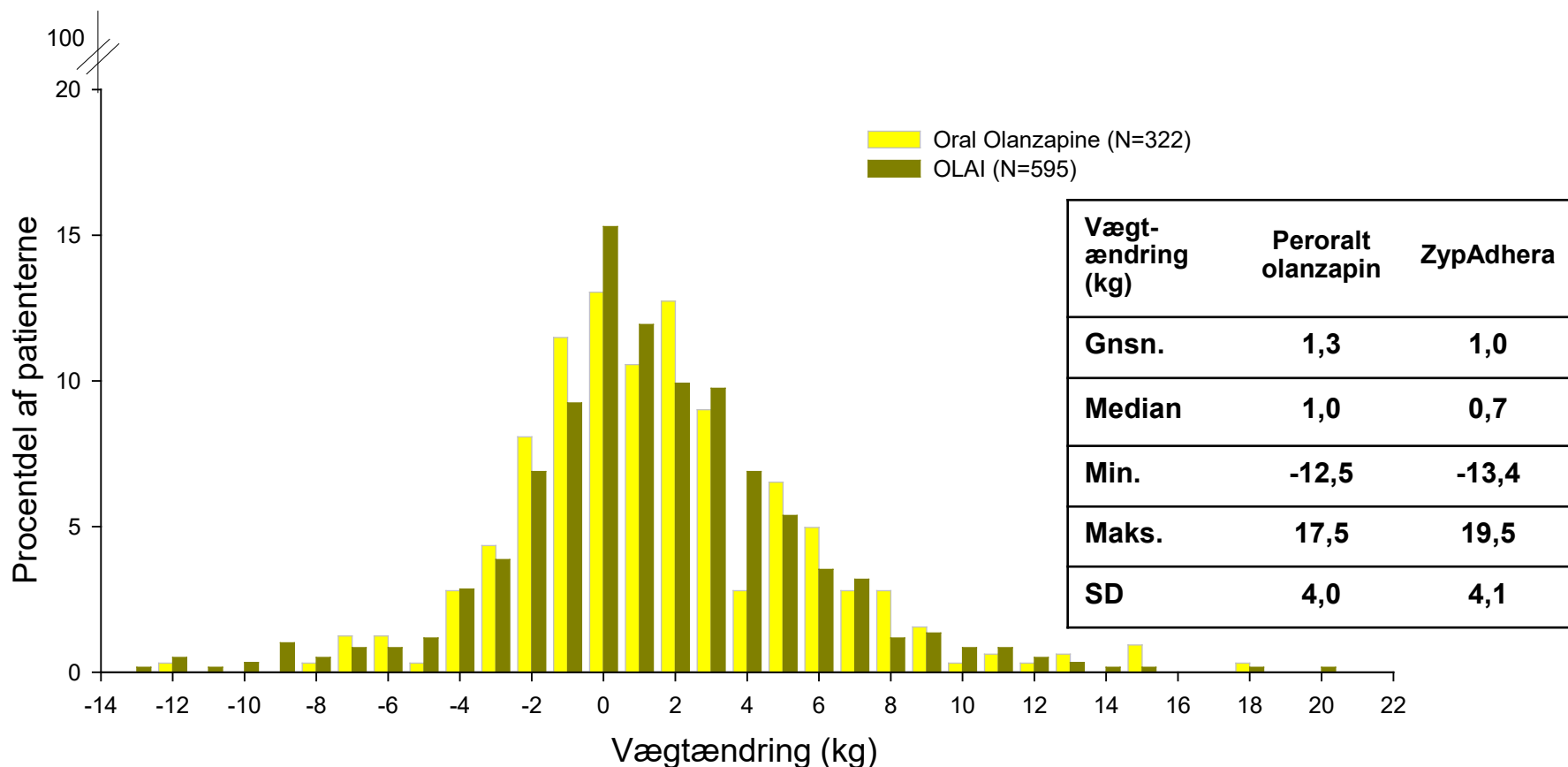


**Ingen signifikante forskelle mellem grupperne.**

**LAI = langtidsvirkende olanzapin-injektion = ZypAdhera**

Definitioner på potentiel klinisk signifikans: vægt:  $\geq 7\%$  ændring fra baseline; fastende glucose:  $\geq 7$  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 ugenemsigtigt	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 supplerings med peroralt antipsykotikum
- Mulighed for 2 og 4 ugers dosering

Vedligeholdelsesbehandling  
til voksne patienter med  
skizofreni, som er tilstrækkeligt  
stabiliserede med oral  
olanzapin ved akut behandling.

## INDIKATION

Jeg er i behandling med  
ZYPADHERA® (olanzapin pamoat)

## I NØDSTILFÆLDE RING TIL:

**Den afdeling, der har ordineret  
ZYPADHERA® (olanzapin pamoat)**

Afdeling: \_\_\_\_\_

Sygehus: \_\_\_\_\_

Tlf.: \_\_\_\_\_

Lokal lægevagt: \_\_\_\_\_

Tlf.: \_\_\_\_\_

## ZypAdhera® kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede):

- ZypAdhera kan i nogle tilfælde nå for hurtigt ud i blodbanen. Hvis det sker, kan du få nedenstående symptomer efter injektionen. I nogle tilfælde kan symptomerne medføre bevidstløshed:
  - Udtalt døsighed, svimmelhed, forvirring, desorientering, talebesvær, gangbesvær, muskelstivhed eller -rystelser, svaghed, irritabilitet, aggression, angst, stigning i blodtryk eller kramper
- Døsighed
- Smerter på injektionsstedet

Nedenstående bivirkninger er set, når olanzapin er givet via munden, men de kan også forekomme efter administration af ZypAdhera.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 10 behandlede):

- Vægtøgning
- Døsighed
- Forhøjet niveau af prolaktin i blodet
- I begyndelsen af behandlingen kan nogle patienter føle svimmelhed eller svaghed (med langsom puls), særligt når de rejser sig fra liggende eller siddende stilling. Det vil sædvanligvis gå over af sig selv, men hvis det ikke gør, så fortæl det til lægen

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede):

- Ændringer i mængden af visse blodceller, fedtstoffer i blodet samt forbigående forhøjede leverenzymmer tidligt i behandlingen
- Forhøjet niveau af sukker i blodet og urinen
- Forhøjet niveau af urinsyre og kreatinkinase i blodet
- Øget appetit
- Svimmelhed
- Rastløshed
- Rysten
- Usædvanlige bevægelser (dyskinesi)
- Forstoppelse
- Mundtørhed
- Udslæt
- Nedsat styrke
- Udtalt træthed
- Væskeophobning, som medfører hævede hænder, ankler eller fødder
- Feber
- Ledsmerter
- Seksuelle problemer såsom nedsat sexlyst (libido) hos mænd og kvinder eller rejsningsbesvær hos mænd

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever bivirkninger, herunder mulige bivirkninger, som ikke er nævnt i dette patientkort.

## VIGTIGE OPLYSNINGER TIL PATIENTER

ZYPADHERA® (olanzapin pamoat) kan i nogle tilfælde nå for hurtigt ud i blodbanen, hvilket kan give følgende bivirkninger:

Udtalt døsighed, svimmelhed, forvirring, desorientering, talebesvær, gangbesvær, muskelstivhed eller -rystelser, svaghed, irritabilitet, aggression, angst, stigning i blodtrykket eller kramper. Det kan også medføre bevidstløshed.

Derfor skal der tages følgende forholdsregler:

- Hver gang du får en injektion, holder lægen eller sygeplejersken dig under observation i mindst tre timer for at se, om der opstår nogen af ovenstående symptomer.
- Lægen eller sygeplejersken skal kontrollere, at du ikke har nogen af de ovenstående symptomer, før du tager hjem.
- Du kan godt få symptomer mere end tre timer efter injektionen, men det er usandsynligt. Hvis det skulle ske, skal du øjeblikkeligt kontakte lægen eller sygeplejersken.
- På grund af denne risiko skal du undlade at køre bil, motorcykel eller cykle samt at arbejde med maskiner resten af dagen efter en injektion.

Mens du er hos lægen eller på klinikken, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du:

- føler dig meget søvrig
- føler dig svimmel
- føler dig forvirret eller desorienteret
- føler dig irriteret eller aggressiv
- føler angst
- har svært ved at tale eller gå
- føler dig svag
- oplever muskelstivhed eller -rystelser.

Lægen eller sygeplejersken skal kontrollere, at du er helt vågen og ikke har nogen symptomer, før du forlader klinikken. De skal også fortælle dig, hvad du skal gøre, hvis du får symptomer, efter at du har forladt klinikken.

Du kan finde flere oplysninger om ZYPADHERA® (olanzapin pamoat) i indlægssedlen.

