


ZYPADHERA

Olanzapine poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

NLZYA00299



Een nieuwe behandeloptie: olanzapine in langwerkende, injecteerbare vorm

ZypAdhera

is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die voldoende gestabiliseerd zijn tijdens de acute behandeling met oraal olanzapine.

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ZYPADHERA voor de volledige voorschrijfinformatie en het volledige veiligheidsprofiel

2

Na afloop van de training bent u in staat:

- **Gebruik**
 - te beschrijven wat ZypAdhera is en hoe het werkt
 - te begrijpen wat de doseringsopties van ZypAdhera zijn
 - te differentiëren tussen ZypAdhera en Zyprexa IM om medicatiefouten te vermijden
- **Veiligheid**
 - te weten hoe u patiënten moet controleren op metabole veranderingen
 - het postinjectiesyndroom in de klinische praktijk te herkennen
 - om te gaan met het postinjectiesyndroom
 - te weten wat u moet doen als het postinjectiesyndroom zich voordoet

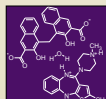
3

Gebruik van ZypAdhera

4

ZypAdhera

- **Diepe intramusculaire injectie van olanzapine**
 - Niet voor injectie in de m. deltoideus
- **Toediening eenmaal per 2 of 4 weken**
 - Vrijwel onoplosbaar in water
 - Lost langzaam op vanuit de injectieplaats
- **Verkrijgbaar in flacons met 3 sterkten (210 mg, 300 mg en 405 mg)**
 - Reconstitutie tot een vaste concentratie van 150 mg/ml



5

ZypAdhera en Zyprexa IM –

Beide middelen hebben weliswaar olanzapine als werkzaam bestanddeel en beide middelen worden intramusculair geïnjecteerd, maar ze zijn voor verschillende indicaties bestemd

Categorie	ZYPADHERA	Zyprexa IM
Indicatie	Onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die voldoende gestabiliseerd zijn tijdens de acute behandeling met orale olanzapine	Agitatie gerelateerd aan schizofrenie/bipolaire manie
Generieke naam	Olanzapine poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte	Olanzapine voor injectie
Preparaat	Olanzapine pamoaat suspensie	Olanzapineoplossing
Injectietechniek	i.m., uitsluitend in de bilspier	i.m.
Doseringen	150 mg/2 wk, 210 mg/2 wk, 405 mg/4 wk, 300 mg/2 wk	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg
Kleur dop injectieflacon en belettering verpakking	Roestbruin (210 mg), olijfgroen (300 mg) of staalblauw (405 mg)	Paars
Reconstitutie	Met speciaal oplosmiddel meegeleverd in verpakking	Met steriel water voor injectie
Uiterlijk medicatie in spuit	Ondoorzichtig geel	Doorzichtig geel

Artsen dienen zich te houden aan goed voorschrijfgedrag in de praktijk.

6

Dosisovereenkomst tussen ZypAdhera en oraal olanzapine (bij benadering)*

Dosis orale olanzapine	ZYPADHERA eenmaal per 2 weken*	ZYPADHERA eenmaal per 4 weken*
10 mg/dag	150 mg	300 mg
15 mg/dag	210 mg	405 mg
20 mg/dag	300 mg	–

* na 2 maanden behandelen

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ZYPADHERA voor de volledige doseringsinformatie

ZYPADHERA SPC, accessed 3 Apr 2013: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_information/human/000890/WC500054429.pdf

7

Veiligheid ZypAdhera

9

Bijwerkingenprofiel ZypAdhera vergelijkbaar met bijwerkingenprofiel oraal olanzapine: studie van 24 wk

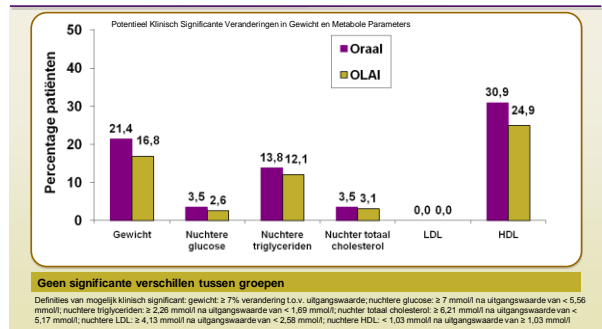
Bijwerkingen van de behandeling vaker > 2% in Zypadhera patiënten	ZypAdhera%	Oraal olanzapine %
Patiënten met ≥ 1 bijwerking	52,1	46,9
Gewichtstoename	7,2	7,5
Slapeloosheid	7,2	4,0
Nasopharyngitis	4,3	4,3
Angst	4,8	2,8
Hoofdpijn	3,2	4,3
Slaperigheid	3,8	2,8
Pijn op de injectieplaats	2,3	0,9
Hallucinaties	2,3	0,6

Geen van deze bijwerkingen was statistisch significant verschillend
Van ZypAdhera gerapporteerde bijwerkingen waren, rekening houdend met de toedieningsmethode, consistent met die van oraal olanzapine

McDonnell, et al. *Human Psychopharmacology*. 2011;26:422-433

10

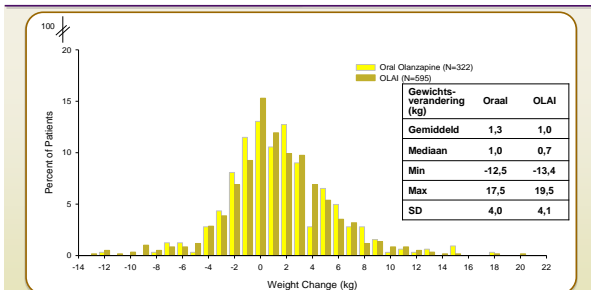
Vergelijkbaar metabool profiel voor ZypAdhera en oraal olanzapine na 24 weken



McDonnell, et al. *Human Psychopharmacology*. 2011;26:422-433.

11

Vergelijkbare gewichtsverandering bij ZypAdhera en oraal olanzapine na 24 weken



NB: uitgangswaarde is na 4-8 weken op orale olanzapine. De gemiddelde gewichtstoename in deze inleidingsperiode was 1,06 kg. OLAI = Olanzapine langwerkende injectie

McDonnell, et al. *Human Psychopharmacology*. 2011;26:422-433.

12

Dosisgerelateerde veranderingen met ZypAdhera

In een gerandomiseerd, dubbel-blind onderzoek van 24-weeken waarbij 3 vaste doseringen ZypAdhera vergeleken werden in patiënten met schizofrenie, zijn statistisch significante verschillen tussen de doseringsgroepen waargenomen voor onderstaande veiligheids-uitkomstmaten.

	Dosering ZYPADHERA		
	150 mg/2 wk	405 mg/4 wk	300 mg/2 wk
Gewicht (kg) [†]	0,67	0,89	1,70 [†]
Prolactine ($\mu\text{g/l}$) [†]	-5,61	-2,76	3,57 ^{**}
Nuchtere triglyceriden [‡]	6,5%	9,8%	24,5% ^{**}

[†]gemiddelde verandering

[‡]verandering van normaal bij start tot hoog op elk moment (%)

^{*}p < 0,5 versus 150 mg/2 wk OP-depot

^{**}p < 0,5 versus 405 mg/4 wk OP-depot

FDA website, accessed 31 Jan. 2013. <http://www.fda.gov/ohrtm/dockets/ac/09/sides/2008-4338a1-00-index.htm>
Kane, Datto, Naber, et al. *Am J Psychiatry*. 2010;167:181-189.

13

Metabole Controle

- **Gewicht**
 - Gewichtstoename van $\geq 7\%$ t.o.v. het lichaamsgewicht bij aanvang kwam zeer vaak voor en gewichtstoename van $\geq 15\%$ t.o.v. het lichaamsgewicht bij aanvang kwam vaak voor.
 - Gewichtstoename van meer dan $\geq 25\%$ t.o.v. het gewicht bij aanvang kwam bij langdurig blootgesteld patiënten zeer vaak voor.
 - **Het gewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd, bijvoorbeeld bij baseline, 4, 8 en 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling, en daarna ieder kwartaal.**
- **Hyperglykemie en diabetes**
 - Er zijn zeldzame, waaronder enkele fatale, gevallen gerapporteerd van hyperglykemie en/of het ontstaan of exacerberen van diabetes, een enkele keer gepaard gaand met ketoacidose, coma, of overlijden.
 - **Patiënten behandeld met antipsychotica, waaronder ZYPADHERA, dienen te worden gecontroleerd op tekenen en verschijnselen van hyperglykemie, en patiënten met diabetes mellitus of risicofactoren voor diabetes mellitus dienen regelmatig te worden gecontroleerd op verslechtering van de glucoseregulering.**
 - **Adequate klinische controle is raadzaam conform gebruikte antipsychotica-richtlijnen, bijvoorbeeld door het meten van bloedglucose bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling en daarna jaarlijks.**
- **Lipidenveranderingen**
 - Bij met olanzapine behandelde patiënten zijn ongewenste veranderingen in lipiden waargenomen.
 - Lipidenveranderingen dienen op klinisch adequate wijze te worden behandeld.
 - **Bij patiënten behandeld met antipsychotica, waaronder ZYPADHERA, dienen regelmatig de lipidenconcentraties te worden gecontroleerd conform gebruikte antipsychotica-richtlijnen, bijvoorbeeld bij baseline, 12 weken na de start van de olanzapinebehandeling, en daarna iedere 5 jaar.**

Voor de volledige voorschrijf-informatie en het complete veiligheidsprofiel, raadpleeg de ZYPADHERA SPC, accessed 3 Apr 2013: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000890/WC500054429.pdf

15

Richtlijnen voor de controle van patiënten die met antipsychotica worden behandeld

Adequate controle van gewicht, glucose en lipiden:

- Raadpleeg de huidige Nederlandse richtlijn voor het controleren van patiënten die met antipsychotica worden behandeld:

Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik

W.Cahn et al., tijdschrift voor psychiatrie 50 (2008)

Wat is het postinjectiesyndroom?

- Houdt verband met overmatige olanzapineconcentraties in plasma
- Presentatie consistent met veel symptomen van orale overdosis olanzapine
- De meeste patiënten kregen de volgende symptomen:
 - Delirium, met verwarring, desoriëntatie, agitatie, angst en andere cognitieve stoornissen
 - Sedatie, in ernst variërend van licht tot coma (tot 12 uur durend in 1 casus)
- Andere waargenomen symptomen zijn EPS, dysartrie, ataxie, agressie, duizeligheid, zwakte, hypertensie en convulsies
- Begint meestal met lichtere symptomen die verergeren en/of in aantal toenemen
- Presentatie kan op alcoholvergiftiging lijken

Tijdstip ontstaan symptomen	Patiënten n=37
< 60 minuten	~ 80%
1 tot 3 uur	~ 20%
> 3 uur	< 5%

Delke, McDonnell, Brunner et al. *BMC Psychiatry* 2010;10:43.

16

Voorvallen van het postinjectiesyndroom in klinische studies

In klinische studies met ZypAdhera

- kregen > 2000 patiënten ZypAdhera
- werden > 50.000 injecties toegediend
- kwam het post-injectiesyndroom voor bij 0,07% van de injecties (ongeveer 2% van de patiënten)
- Een incidentie van 0,07% betekent dat in een kliniek waar 60 patiënten 1 injectie per 2 weken krijgen, zich in die kliniek 1 voorval per jaar voordoet.

Delke, McDonnell, Brunner, et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(suppl 1):244. ZYPADHERA SPC, accessed 3 Apr 2013: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000890/WC500054429.pdf

17

Klinische manifestaties van het postinjectiesyndroom

Symptoom groepen (N=30)	Initieel	Op enig moment
	%	%
Sedatie (sommolentie, sedatie, bewusteloosheid)	40	87
Delirium (gecombineerd)	47	97
Uitspraakstoornis (dysartrie)	23	70
Coördinatioornis (ataxie)	23	40
Cognitieve stoornissen (verwarring, desoriëntatie)	27	57
EPS, acathisie, spanning of krampen in extremiteiten	10	23
Agitatie, agressie, irritatie, angst, rusteloosheid ^a	7	30
Algemene malaise (zwakte, duizeligheid, slecht voelen)	63	67
Hypertensie	3	7
Mogelijke aanvallen/convulsies	0	7

Alkortingen: EPS = extrapyramidale symptomen
^a rusteloosheid kan een uitingsvorm van EPS zijn (acathisie)

Delke, McDonnell, Brunner, et al. *BMC Psychiatry* 2010; 10:43.

18

Medische status en herstel

Bij patiënten met het postinjectiesyndroom:

- zijn geen klinisch significante bloeddrukdalingen waargenomen
- is geen ademhalingsdepressie waargenomen
- trad soms tijdelijke bewusteloosheid op (23%)
- waren de meesten van hen opgenomen voor nadere observatie en/of behandeling (77%)
- werden twee patiënten profylactisch geïntubeerd na parenterale toediening van benzodiazepinen (geen ademhalingsdepressie waargenomen)
- is niet gebleken dat gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen/stoffen een risicofactor is

Herstel van patiënten met het postinjectiesyndroom:

- Alle patiënten zijn volledig hersteld zonder langdurige of permanente gevolgen
- De tijd tot volledig herstel was 1,5 tot 72 uur
- Ongeveer 70% van de patiënten ging verder met ZYPADHERA-injecties

Delke, McDonnell, Brunner, et al. *BMC Psychiatry* 2010; 10:43.

19

Mogelijke oorzakelijkheid of mechanisme en veiligheidsmaatregelen bij het injecteren

- Mogelijke oorzakelijkheid of mechanisme van het postinjectiesyndroom**
 - ZypAdhera lost in bloed beter op dan in spierweefsel
 - Contact met een substantiële hoeveelheid bloed resulteert in 'snellere afgifte' van een deel van de dosis, waarschijnlijk als gevolg van
 - gedeelte injectie in het vaatstelsel
 - aanzienlijk vaatstelsel tijdens de IM injectie (sneetje of aanprikken)
 - substantiële bloeding op de injectieplaats
- Veiligheidsmaatregelen bij het injecteren**
 - Het risico van het post-injectiesyndroom doet zich voor bij elke injectie met ZypAdhera
 - Een goede injectietechniek is belangrijk
 - Bestemd voor diepe intramusculaire injectie in de bilspier
 - Niet voor intraveneuze of subcutane injectie, of injectie in de m. deltoideus
 - Trek de zuiger van de spuit vóór het injecteren iets terug om er zeker van te zijn dat er geen bloed zichtbaar is

McDonnell, Dikke, Bergstrom, et al. BMC Psychiatry 2010; 10:45.

20

Klinische behandeling en vervolgbehandeling met antipsychotica

Behandeling van het postinjectiesyndroom

- Behandel de symptomen.
- Zorg voor constant, nauwlettend medisch toezicht en controle tot de symptomen verdwenen zijn.
- Als parenterale benzodiazepinen essentieel zijn voor de behandeling van post-injectiegerelateerde bijwerkingen, wordt voorzichtige evaluatie van het klinisch beeld op excessieve sedatie en cardiorespiratoire depressie aanbevolen.

Na het postinjectiesyndroom

- Als behandeling met ZypAdhera wordt voortgezet
 - De volgende injectie kan volgens schema worden toegediend.
 - Tijdelijke orale suppletie kan worden overwogen.
- Als ZypAdhera wordt gestaakt
 - De effecten van ZypAdhera blijven enige tijd na het staken bestaan (halfwaardetijd is ongeveer 30 dagen).
 - Behandeling met andere medicatie kan worden gestart wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

21

Veiligheidsmaatregelen

Bij elke ZypAdhera-injectie –

Na de injectie:

- De patiënt dient minimaal 3 uur in een zorginstelling te worden geobserveerd door adequaat gekwalificeerd personeel.
 - De patiënt dient zich te bevinden op een plek waar hij/zij kan worden gezien en/of gehoord.
 - Aanbevolen wordt de patiënt ten minste één keer per uur te controleren op tekenen van het post-injectiesyndroom.

Vlak voordat de patiënt de instelling verlaat:

- Controleer of de patiënt alert en georiënteerd is en geen tekenen of symptomen van het post-injectiesyndroom vertoont.
 - Als een overdosis wordt vermoed, dient de bewaking van de patiënt onder nauwlettend medisch toezicht te worden voortgezet totdat onderzoek aantoonde dat de klachten en symptomen zijn verdwenen.
 - De observatieperiode van 3 uur dient op klinische gepaste wijze te worden verlengd voor patiënten die tekenen of symptomen vertonen, overeenkomend met een olanzapine overdosis.
- Leg de patiënt uit dat hij/zij de rest van de dag alert moet zijn op symptomen van het postinjectiesyndroom en hulp moet kunnen inroepen als dat nodig is.

Na vertrek uit de instelling:

- De patiënt mag de rest van de dag geen auto besturen of machines bedienen.

Detke, McDonnell, Brunner, et al. BMC Psychiatry 2010; 10:43.

ZYPADHERA SPC, accessed 3 Apr 2013;

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000890/WC500054429.pdf

22

Werken met ZypAdhera in de praktijk

De belangrijkste veiligheidsmaatregel bij het gebruik van ZypAdhera na injectie: 3 uur observatie.

- Na de injectie dient de patiënt minimaal 3 uur geobserveerd te worden in een zorginstelling door adequaat gekwalificeerd personeel, voor het geval zich klachten of symptomen voordoen die overeenkomen met een overdosis olanzapine.
- Er dient 3 uur geobserveerd te worden, omdat deze zeldzame bijwerking in klinisch onderzoek meestal (in ~ 80%) binnen het 1e uur na injectie begon, en soms (in <5%) later dan 3 uur na injectie.
- Om de observatieperiode zinvol in te vullen is het bijv. mogelijk om de patiënt een gezonde lunch aan te bieden, rustig te laten bewegen, televisie/film te laten kijken, leefstijladviezen te verstrekken of psychoeducatie aan te bieden.
- In het belang van de patiënt moet de observator in staat zijn om tekenen van een postinjectiesyndroom te herkennen. Indien een overdosis wordt vermoed, moet de observator weten dat de arts ingeschakeld moet worden.
- Als een overdosis wordt vermoed, dient de bewaking van de patiënt onder nauwlettend medisch toezicht te worden voortgezet totdat onderzoek uitwijst dat de klachten en symptomen zijn verdwenen.

Detke, McDonnell, Brunner, et al. BMC Psychiatry 2010; 10:43.

ZYPADHERA SPC, accessed 3 Apr 2013;

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000890/WC500054429.pdf

24

Hoe herken ik de tekenen van een postinjectiesyndroom gedurende de 3 uur observatie?

- De patiënt bevindt zich op een plek waar hij/zij kan worden gezien en/of gehoord.
- Controleer tenminste één keer per uur op tekenen van een overdosis olanzapine.

Voorbeeld	Patiënt is ALERT	Patiënt is GEORIENTEERD	Patiënt is VRIJ VAN TEKENEN EN SYMPTOMEN VAN EEN OVERDOSIS OLANZAPINE
60 minuten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
120 minuten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
180 minuten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Zie voor de volledige lijst met klinische manifestaties van het postinjectiesyndroom de samenvatting van de productkenmerken van ZypAdhera.

ZYPADHERA SPC, accessed 3 Apr 2013;

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000890/WC500054429.pdf

25

Zoals alle geneesmiddelen kan ZypAdhera® bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij gebruik van ZypAdhera®.

Vaak voorkomende bijwerkingen (deze komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers):

- ZypAdhera® kan soms te snel in de bloedstroom terechtkomen en kan dan leiden tot de volgende bijwerkingen: overmatige slaperigheid, duizeligheid, verwardheid, desoriëntatie, moeite met praten, moeite met lopen, spierstijfheid of spierbevingen, zwakte, prikkelbaarheid, agressie, angst, verhoogde bloeddruk of epileptische aanvallen. In sommige gevallen kunnen deze verschijnselen leiden tot bewusteloosheid.
- Slaperigheid
- Pijn op de injectieplaats

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij gebruik van olanzapine via de mond, maar kunnen ook optreden na toediening van ZypAdhera®.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (deze komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Gewichtstoename
- Slaperigheid
- Verhoogde prolactineconcentraties in het bloed
- In de vroege stadia van behandeling kunnen sommige mensen zich duizelig voelen of flauwvallen (met een trage hartslag), vooral bij het overeind komen vanuit een liggende of zittende houding. Dit gaat gewoonlijk vanzelf over, maar indien dit niet het geval is, raadpleeg dan uw arts.

Vaak voorkomende bijwerkingen (deze komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Veranderingen in de hoeveelheid van sommige bloedcellen en vetten in het bloed. Een tijdelijke verhoging van leverenzymwaarden aan het begin van de behandeling.
- Verhogingen van urinezuur en creatine fosfokinase in het bloed.
- Verhoging van de suikerspiegels in bloed en urine.
- Toegenomen hongergevoel
- Duizeligheid
- Rusteloosheid
- Beven
- Ongewone bewegingen (vooral van het gezicht of de tong)
- Obstipatie (moeilijke stoelgang)
- Droge mond
- Huiduitslag
- Krachtsverlies
- Extreme moeheid
- Vasthouden van vocht wat leidt tot zwelling van de handen, enkels of voeten
- Koorts
- Gewrichtspijn
- Seksuele functiestoornissen zoals verminderd libido bij mannen en vrouwen of erectiestoornissen bij mannen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

Aanvullende informatie over ZypAdhera® kunt u in de patiëntenbijsluiters vinden.

ZYPAdhera®
Olanzapine Poeder en Oplosmiddel voor
Suspensie voor Injectie met Verlengde Afgifte

ZypAdhera® wordt gebruikt voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die voldoende gestabiliseerd zijn tijdens de acute behandeling met orale olanzapine.

NLZA00194A

OMGAAN MET UW INJECTIE

Naam: _____

Adres: _____

Telefoon: _____

Contactgegevens voor noodgevallen: _____

Lilly

BELANGRIJKE INFORMATIE VOOR PATIËNTEN

ZypAdhera® kan soms te snel in de bloedstroom terechtkomen. Als dit gebeurt, kunt u na uw injectie de volgende verschijnselen krijgen: overmatige slaperigheid, duizeligheid, verwardheid, desoriëntatie, moeite met praten, moeite met lopen, spierstijfheid of spierbevingen, zwakte, prikkelbaarheid, agressie, angst, verhoogde bloeddruk of stuip trekkingen. In sommige gevallen kunnen deze verschijnselen leiden tot bewusteloosheid.

Daarom:

- Wordt u na iedere injectie minimaal 3 uur door uw arts of verpleegkundige geobserveerd op bovengenoemde verschijnselen.
- Moeten uw arts of verpleegkundige zich ervan verzekeren dat u geen van deze verschijnselen heeft als u vertrekt
- De verschijnselen kunnen ook later dan 3 uur na de injectie optreden, al is dat onwaarschijnlijk. Als dit gebeurt, dient u direct contact op te nemen met uw arts of verpleegkundige
- Vanwege dit risico mag u na iedere injectie de rest van de dag niet meer autorijden of machines bedienen.

Als u nog in de instelling bent informeer uw arts of verpleegkundige in ieder geval als u:

- zich slaperig voelt
- zich duizelig voelt
- zich verward of gedesoriënteerd voelt
- zich prikkelbaar of agressief voelt
- zich angstig voelt
- moeilijkheden met praten of lopen heeft
- zich zwak voelt
- spierstijfheid of spierbevingen heeft

Uw arts of verpleegkundige moeten ervan verzekerd zijn dat u alert en vrij van bovengenoemde verschijnselen bent voordat u de instelling verlaat. Zij moeten u uitleggen wat u moet doen als dit gebeurt als u de instelling verlaten heeft.

Aanvullende informatie over ZypAdhera® kunt u in de patiëntenbijsluiters vinden.

Lilly

