

ZypAdhera

(olanzapín pamoát)
prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu
s predĺženým uvoľňovaním

**Edukačný program pre
zdravotníckych pracovníkov**

ŠÚKL schválil: 07-máj-2020

Slide set A, EU version 5.1, e-version SK update Mar-2020



Obsah školenia

Na konci tohto školenia by ste mali byť schopní:

- ✓ poznať liek ZypAdhera (olanzapín pamoát) a spôsob jeho účinku
- ✓ vedieť v klinickej praxi diagnostikovať post-injekčný syndróm
- ✓ vedieť ako zvládnuť riziká post-injekčného syndrómu
- ✓ vedieť, čo treba urobiť pri výskyte post-injekčného syndrómu
- ✓ rozlišovať medzi ZypAdherou a intramuskulárnou Zyprexou (Zyprexa prášok na injekčný roztok), aby nedošlo k chybe v liečbe
- ✓ vedieť, ako u pacientov sledovať metabolické zmeny
- ✓ porozumieť možnostiam dávkovania ZypAdhery

ZypAdhera

- **Hlboká intramuskulárna gluteálna injekcia olanzapínu**
 - nepodáva sa do deltového svalu
- **Podáva sa raz za 2 alebo 4 týždne**
 - je prakticky nerozpustná vo vode
 - pomaly sa rozpúšťa v mieste podania injekcie
- **Dostupná v liekovkách v 3 silách (210 mg, 300 mg, 405 mg)**
 - pripravuje sa v stanovenej pevnej koncentrácii 150 mg/ml



ZypAdhera a Zyprexa IM (prášok na injekčný roztok)

hoci u obidvoch liekov tvorí olanzapín účinnú látku a obidva sa podávajú intramuskulárnou injekciou, sú určené na rôzne indikácie.

Kategória	ZypAdhera	Zyprexa IM
Indikácia	udržiavacia liečba dospelých pacientov so schizofróniou dostatočne stabilizovaných počas akútnej liečby perorálnym olanzapínom	agitovanosť súvisiaca so schizofróniou/ bipolárnou mániou
Generický názov	prášok s obsahom olanzapínu a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním	olanzapín na injekčné podávanie
Lieková forma	suspenzia s obsahom pamoátu olanzapínu	roztok s obsahom olanzapínu
Spôsob podávania	i. m., len gluteálne	i.m.
Dávky	150 mg/2 týždne, 210 mg/2 týždne, 405 mg/4 týždne, 300 mg/2 týždne	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg
Farba uzáveru liekovky a písmen balenia	medená (210 mg), olivová (300 mg) alebo ocel'ovomodrá (405 mg)	purpurová
Príprava	pomocou špeciálneho rozpúšťadla dodávaného spolu v balení	pomocou sterilnej vody na injekcie
Vzhľad lieku v striekačke	matný žltý	číry žltý

Lekár musí pri predpisovaní presne špecifikovať liekovú formu.

Odporúčaná dávkovacia schéma ZypAdhery v porovnaní s perorálnym olanzapínom*

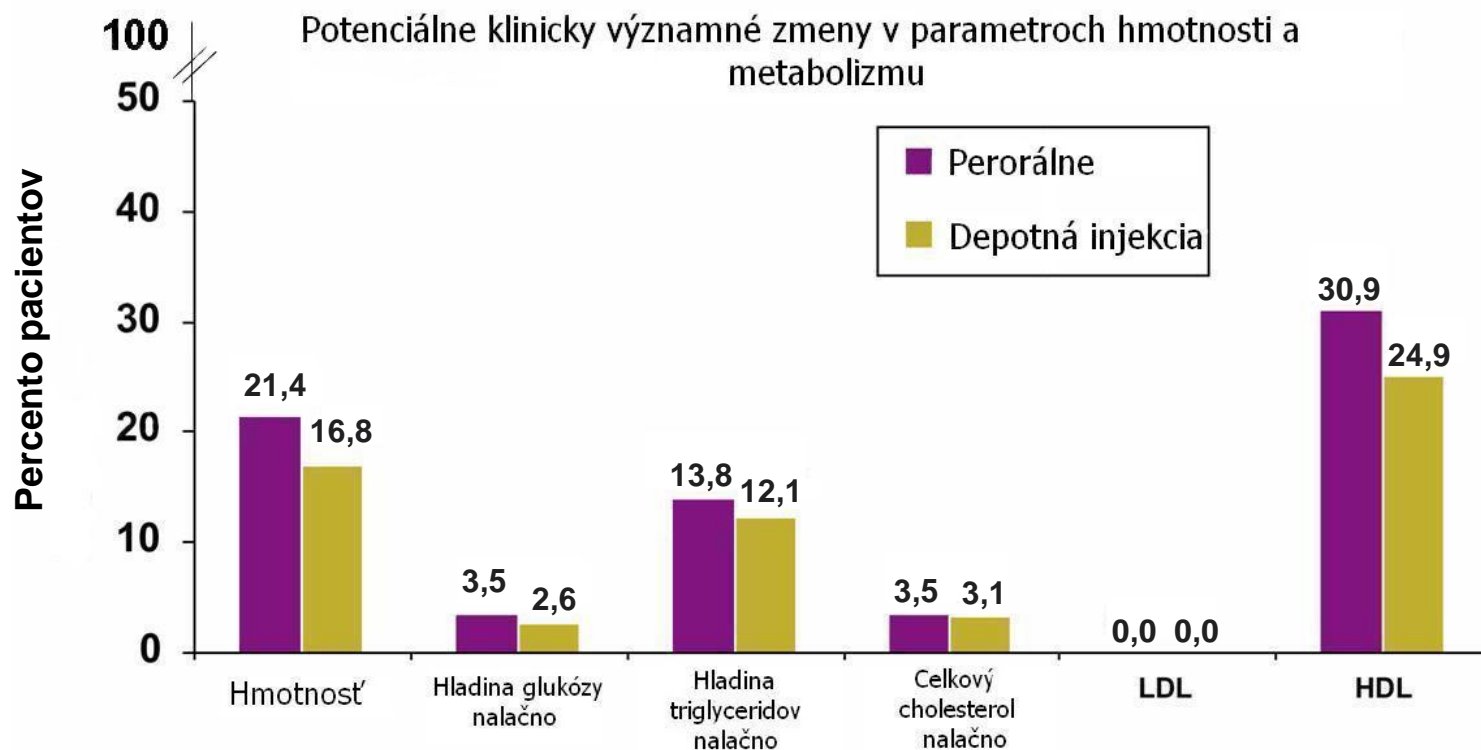
Dávka perorálneho olanzapínu	ZypAdhera každé 2 týždne*	ZypAdhera každé 4 týždne*
10 mg/deň	150 mg	300 mg
15 mg/deň	210 mg	405 mg
20 mg/deň	300 mg	—

*po 2 mesiacoch liečby

Podrobné informácie o dávkovaní nájdete v SPC ZypAdhery

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information_sk.pdf

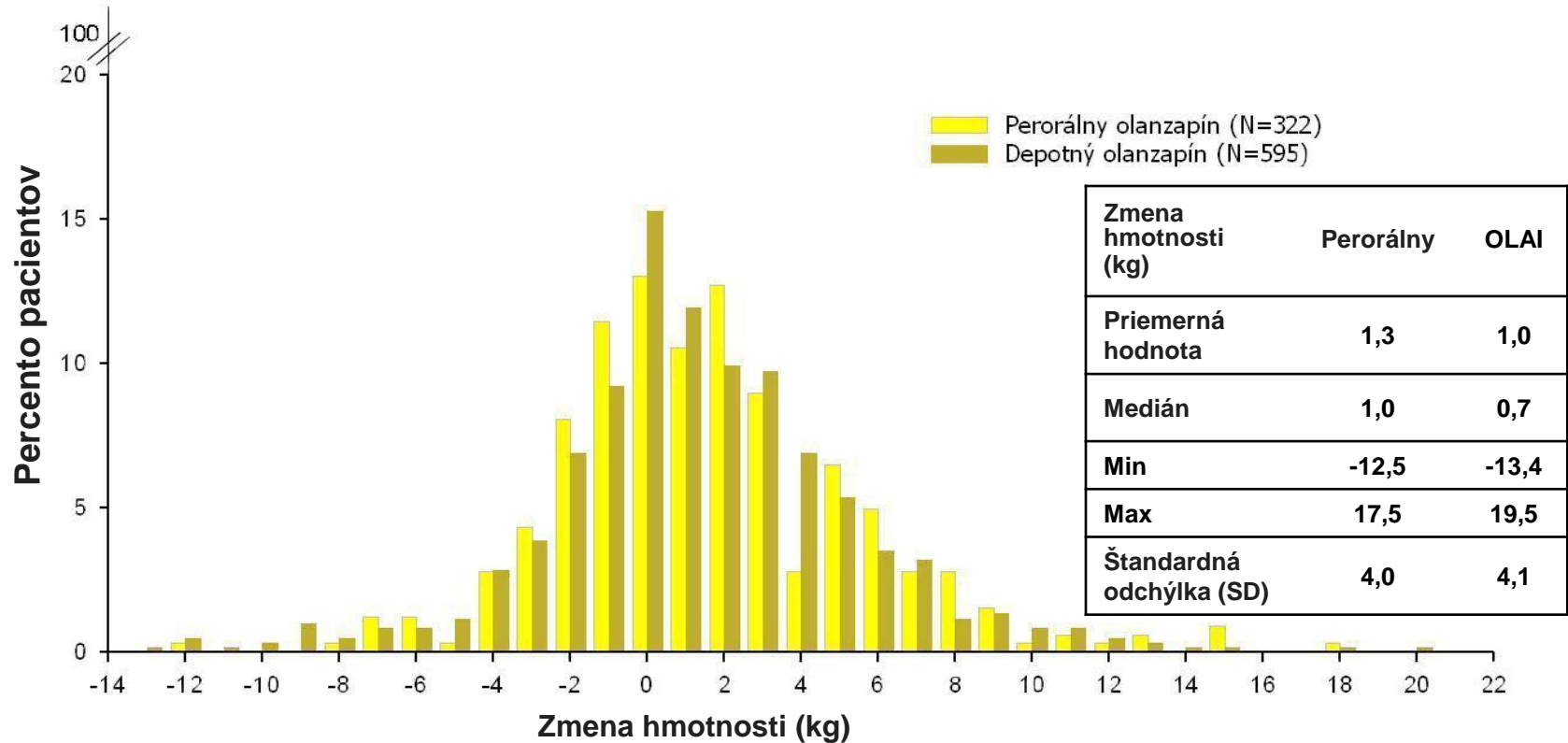
Metabolický profil pri ZypAdhere a perorálnom olanzapíne pozorovaný počas 24 týždňov



Rozdiely medzi jednotlivými skupinami

Definície skóre súhrnu fyzických zložiek: hmotnosť: $\geq 7\%$ zmena oproti východiskovej hodnote; hladina glukózy nalačno: ≥ 7 mmol/l pri východiskovej hodnote $< 5,56$ mmol/l; hladina triglyceridov nalačno: $\geq 2,26$ mmol/l pri východiskovej hodnote $< 1,69$ mmol/l; celkový cholesterol nalačno: $\geq 6,21$ mg/dl pri východiskovej hodnote $< 5,17$ mmol/l; hladina LDL nalačno: $\geq 4,13$ mmol/l pri východiskovej hodnote $< 2,58$ mmol/l; hladina HDL nalačno: $< 1,03$ mmol/l pri východiskovej hodnote $\geq 1,03$ mmol/l.
McDonnell, et al. *Human Psychopharmacology*. 2011;26:422-433

Podobná zmena hmotnosti pri ZypAdhere a perorálnom olanzapíne v priebehu 24 týždňov



Východisková hodnota bola stanovená po 4 až 8 týždňoch perorálneho užívania olanzapínu.

Priemerný nárast hmotnosti počas tohoto sledovaného obdobia bol 1,06 kg.

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

Zmeny súvisiace s dávkovaním ZypAdhery

V 24-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s fixnou dávkou porovnávajúcej 3 rôzne dávky ZypAdhery u pacientov so schizofróniou boli pozorované štatisticky významné rozdiely medzi skupinami s jednotlivými dávkami v nižšie uvedených výsledkoch bezpečnosti.

	Dávka ZypAdhery		
	150 mg/2 týždne	405 mg/4 týždne	300 mg/2 týždne
Hmotnosť (kg)†	0,67	0,89	1,70*
Prolaktín (µg/l)†	-5,61	-2,76	3,57 [^]
Hladina triglyceridov nalačno‡	6,5%	9,8%	24,5% ^{^^}

†priemer zmeny

‡ zmena z normálnej východiskovej hodnoty do zvýšenej kedykoľvek v priebehu štúdie (%)

*p<0,05 vs. 150 mg/2 týždne – ZypAdhera
[^]p<0,05 vs. 405 mg/4 týždne – ZypAdhera

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

Metabolické monitorovanie

■ **Hmotnosť**

- Zvýšenie hmotnosti $\geq 7\%$ oproti východiskovej hodnote telesnej hmotnosti bol veľmi častý a nárast $\geq 15\%$ oproti východiskovej hodnote telesnej hmotnosti bol častý, pri krátkodobej liečbe.
- Nárast $\geq 25\%$ oproti východiskovej hodnote telesnej hmotnosti u pacientov s dlhodobým užívaním lieku bol veľmi častý.
- **Hmotnosť je potrebné pravidelne sledovať**, napr. na začiatku, po 4, 8 a 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každého štvrt' roka.

■ **Hyperglykémia a diabetes**

- Hyperglykémia a/alebo vývoj či exacerbácia diabetu príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou bola hlásená menej často, vrátane niekoľkých fatálnych prípadov úmrtí.
- **U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane ZypAdhery sa majú monitorovať znaky a symptómy hyperglykémie a u pacientov s diabetom mellitus alebo s rizikovými faktormi vzniku diabetes mellitus sa má pravidelne sledovať zhoršenie hladiny glukózy.**
- **Odporúča sa vhodné klinické monitorovanie podľa zaužívaných postupov pre antipsychotickú liečbu**, napr. meranie hodnôt hladiny krvnej glukózy na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom, a následne v ročných intervaloch.

■ **Zmeny týkajúce sa lipidov**

- U pacientov liečených olanzapínom boli pozorované nežiaduce zmeny hodnôt hladín lipidov.
- Zmeny hladín lipidov sa majú liečiť tak, ako je to klinicky vhodné.
- **U pacientov liečených ktorýmkoľvek antipsychotikom, vrátane ZypAdhery, sa majú pravidelne monitorovať hladiny lipidov podľa zaužívaných postupov pre antipsychotickú liečbu**, napr. na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každých 5 rokov.

Zdroj: SPC https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information_sk.pdf

Pokyny pre monitorovanie pacientov liečených antipsychotikami

Odporúčané sledovanie hmotnosti, hladín glukózy a lipidov:

- Prezrite si vaše *celoštátne a lokálne zavedené postupy* pre sledovanie pacientov liečených antipsychotikami, napr. štandardný diagnostický a terapeutický postup na stránke www.psychiatry.sk
- Prípadne si môžete prezrieť postupy vydané Americkou asociáciou pre diabetes alebo Americkou asociáciou psychiatrov.

Udalosti súvisiace s post-injekčným syndrómom v klinických skúšaniach pred uvedením ZypAdhery na trh

V klinických skúšaniach pred uvedením ZypAdhery na trh:

- >2000 pacientov užívalo ZypAdheru
- Bolo podaných >50 000 injekcií
- Udalosti súvisiace s post-injekčným syndrómom sa vyskytli u 0,07% podaných injekcií (približne u 2% pacientov)
 - Na klinike so 60 pacientmi, ktorým sa podá 1 injekcia každé 2 týždne, 0,07 % výskyt by znamenal, že sa na klinike vyskytne 1 udalosť ročne.

Detke, McDonnell, Brunner, et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(suppl 1):244.

SPC: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information_sk.pdf

Čo je Post-injekčný syndróm?

Tiež známy ako „Post Injection Delirium /Sedation Syndrome“

- Súvisí s nadmernými koncentráciami olanzapínu v plazme
- Prejavy sú podobné ako symptómy predávkovania perorálne podávaným olanzapínom
- Vo väčšine prípadov boli zaznamenané:
 - **Delírium**, vrátane zmätenosti, dezorientácie, agitácie, úzkosti a iných kognitívnych porúch
 - **Sedácia**, od miernej závažnosti až po kómu (trvajúcu v jednom prípade počas 12 hodín)
- Ďalšie zaznamenané symptómy zahŕňajú extrapyramídové príznaky, dyzartriú, ataxiu, agresivitu, závrat, slabosť, hypertenziu a kŕče.
- Obyčajne sa najskôr vyskytnú miernejšie príznaky, ktoré sa neskôr stupňujú a/alebo množia
- Symptóm môže byť podobný ako pri otrave alkoholom

Čas nástupu príznakov	Pacienti
< 60 minút	~80%
1 až 3 hodiny	~ 20%
> 3 hodiny	<5%

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

Klinické symptómy post-injekčného syndrómu

Skupiny symptómov (N = 30 prípadov)	Vyskytlo sa na začiatku [%]	Vyskytlo sa priebežne [%]
Sedácia (somnia, sedácia, bezvedomie)	40	87
Delírium (kombinované)	47	97
Porucha reči (dysartria)	23	70
Porucha motoriky (ataxia)	23	40
Kognitívna porucha (zmätenosť, dezorientácia)	27	57
EPS, akatázia, napätie alebo kŕče v končatinách	10	23
Agitovanosť, agresivita, iritácia, úzkosť, nepokoj ^a	7	30
Celková nevoľnosť (slabosť, vertigo, nevoľnosť)	63	67
Hypertenzia	3	7
Možné epileptické záchvaty	0	7

Skratky: EPS = extrapyramidové príznaky

^a Nepokoj môže byť aj príznakom EPS (akatázie)

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

Zdravotný stav a zotavenie

U pacientov s výskytom post-injekčného syndrómu:

- neboli zaznamenané žiadne klinicky významné zníženia krvného tlaku
- nebol zaznamenaný žiaden útlm dýchania
- u niekoľkých pacientov sa vyskytlo dočasné bezvedomie (23 %)
- väčšina pacientov bola hospitalizovaná na ďalšie pozorovanie a/alebo liečbu (77 %)
- dvaja pacienti boli po parenterálnom užití benzodiazepínov profylakticky zaintubovaní (nebol zaznamenaný žiaden útlm dýchania)
- Nepreukázalo sa, že by súčasne užívané lieky/látky boli rizikovým faktorom

Uzdravenie u pacientov s výskytom post-injekčného syndrómu:

- Všetci pacienti sa úplne uzdravili bez pretrvávajúcich alebo zjavných trvalých komplikácií
- Čas potrebný na úplné zotavenie bol 1,5 až 72 hodín
- Približne 70% pacientov pokračovalo v užívaní injekcií ZypAdhery

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

Možná příčinná súvislosť alebo mechanizmus a bezpečnostné opatrenia týkajúce sa podávania injekcií

- **Možná příčinná súvislosť alebo mechanizmus udalostí súvisiacich s post-injekčným syndrómom**
 - ZypAdhera sa lepšie rozpúšťa v krvi než vo svaloch
 - Kontakt so značným objemom krvi spôsobuje „rýchle uvoľňovanie“ časti dávky, čo môže byť dôsledkom
 - podania časti injekcie intravaskulárne
 - významného poškodenia cievy pri i. m. podaní injekcie (porezanie alebo prepichnutie)
 - významného krvácania v mieste vpichu

- **Bezpečnostné opatrenia týkajúce sa podávania injekcií**
 - Riziko post-injekčného syndrómu sa týka každého podania injekcie ZypAdhery
 - Dôležitý je správny spôsob podania injekcie
 - Liek je určený na intramuskulárne injekčné podanie hlboko do sedacieho svalu
 - Nepodáva sa intravenózne, subkutánne ani do deltového svalu
 - Pred vpichnutím ihly aspirujte, aby ste sa ubezpečili, že sa neobjaví žiadna krv

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

Klinická starostlivosť a následná antipsychotická liečba

Starostlivosť o pacienta pri udalosti súvisiacej s post-injekčným syndrómom

- Liečte symptomaticky
- Pokračujte v starostlivom lekárskom dohľade a sledovaní až do vymiznutia príznakov
- Ak sú parenterálne benzodiazepíny nevyhnutné na zvládnutie nežiaducich reakcií po podaní injekcie, odporúča sa starostlivé zhodnotenie klinického stavu z dôvodu nadmernej sedácie a kardiorespiračného útlmu

Po výskyte post-injekčného syndrómu

- Ak pokračuje liečba ZypAdherou
 - nasledujúca injekcia môže byť podaná podľa naplánovaného harmonogramu alebo skôr, ak sú klinické indikácie pre exacerbáciu príznakov.
 - môže sa zvažiť dočasná doplnková perorálna liečba.
- Ak sa ZypAdhera vysadí
 - účinky ZypAdhery budú pretrvávať určitý čas od jej vysadenia (polčas je približne 30 dní).
 - môže sa začať liečba alternatívnymi liekmi, ak sú klinické indikácie.

Bezpečnostné opatrenia

Pri každom podávaní injekcie ZypAdhery

Po podaní injekcie:

- pacienta má v zdravotníckom zariadení sledovať primerane vyškolený pracovník aspoň počas 3 hodín.
 - pacienta treba umiestniť na také miesto, kde ho možno vidieť a/alebo počuť.
 - odporúčajú sa kontroly aspoň raz za hodinu pre prípad výskytu príznakov post-injekčného syndrómu.

Bezprostredne pred opustením zdravotníckeho zariadenia

- je potrebné sa uistiť, že pacient je bdely, zorientovaný a nemá žiadne symptómy ani príznaky predávkovania.
 - Pri podozrení na predávkovanie sa má pokračovať v dôkladnom lekárskom dohľade a monitorovaní, až dokým vyšetrenie nepotvrdí, že symptómy a príznaky ustúpili
 - Trojhodinové sledovanie sa má predĺžiť podľa klinickej potreby u pacientov, ktorí vykazujú symptómy alebo príznaky zodpovedajúce predávkovaniu olanzapínom.
- pacientom dajte pokyn, aby si po zvyšok dňa všímali prípadné príznaky post-injekčného syndrómu a aby boli schopní v prípade potreby privolať si pomoc.

Po odchode zo zdravotníckeho zariadenia:

- po zvyšok dňa pacienti nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

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

SPC: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information_sk.pdf

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

- Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, **Tel: + 421 2 507 01 206**, **e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk**. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: **<https://portal.sukl.sk/eskadra/>**
- Akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky, chyby v lieščebe alebo sťažnosti týkajúce sa výrobkov spoločnosti Eli Lilly, hláste prosím na bezplatnom tel. čísle **0800 112 122** alebo e-mailom na **phv_czsk@lilly.com**

Odkazy a kontaktné informácie

- Ak máte akékoľvek otázky k informáciám v tomto **edukačnom programe pre odborný zdravotnícky personál** alebo ohľadom **bezpečného a účinného používania ZypAdhery**, kontaktujte spoločnosť Lilly na tel. čísle **0800 112 122** alebo e-mailom na **medinfo_sk@lilly.com**
- Pred predpisovaním lieku si prečítajte úplnú verziu SPC dostupnú v tlačenej forme v Eli Lilly Slovakia s.r.o. na tel. čísle **+421 220 663 111** alebo elektronicky na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information_sk.pdf