

ZYPADHERA

Оланзапин прах и разтворител за инжекционна суспензия
с удължено освобождаване

Пациентите, лекувани с депо антипсихотични лекарствени продукти могат да.....

- Са имали многократни **рецидиви** и/или неотдавнашни хоспитализации
- Имат анамнеза за многократни **неуспехи на пероралното лечение**
- Имат проблеми с мотивацията си за **придържане към лечението**
- Имат **симптоми** – позитивни и/или негативни
- Не са **самокритични**

Допълнителни фактори компрометиращи лечението

Промени в екипа, провеждащ лечението
Ко-морбидна злоупотреба със субстанции
Сложност на схемата за лечение

Липса на достатъчна ефикасност
Сериозни лекарствени нежелани ефекти
Неадекватна система за подкрепа на пациента

Запознаване с една нова възможност за лечение

ZYPADHERA е показан за поддържащо лечение на възрастни (над 18 г.) пациенти с шизофрения, достатъчно стабилизирани по време на острото лечение с перорален оланзапин.

- Оланзапин в инжекционна форма с удължено освобождаване
- Възможност за прилагане през 2 и 4 седмици
- Не се изисква добавяне на допълнителна перорална терапия
- Ефикасност за период по-дълъг от 8 седмици се наблюдава при проучване на пациенти с остра психотична симптоматика
- Ефикасност, съизмерима с тази на перорален оланзапин, се наблюдава след 24-седмичен период на лечение
- Безопасност, подобна на тази на перорален оланзапин, с изключение на възможност за поява на постинжекционен синдром

За пълна информация за предписване и цялостен профил на безопасност, моля вижте Кратката характеристика на продукта ZYPADHERA

Съдържание на обучението

В края на това обучение Вие би трябвало да можете да:

- ✓ Опишете какво е ZYPADHERA и как действа
- ✓ Опишете ефикасността на ZYPADHERA при симптоматични и при стабилизирани пациенти с шизофрения
- ✓ Разпознаете случай на постинжекционен синдром във Вашата клинична практика
- ✓ Сте осведомени как да намалявате риска от постинжекционен синдром
- ✓ Знаете какво да правите в случай на настъпване на събитие на постинжекционен синдром
- ✓ Правите разграничаване между ZYPADHERA и Zyprexa IM, за да избегнете грешки в лечението
- ✓ Знаете как да проследявате пациентите за метаболитни промени
- ✓ Разбирате възможностите за дозиране на ZYPADHERA

ZYPADHERA

- **Дълбоко интрамускулно инжектиране на оланзапин в седалищната област**
 - Не е предназначен за инжектиране в делтоидната област
- **Прилага се един път на всеки 2 или 4 седмици**
 - Практически неразтворим във вода
 - Бавно се разтваря в мястото на инжектиране
- **Достъпни са флакони с 3 различни количества на активното вещество в дозова единица (210mg, 300mg, 405mg)**
 - Разтворен до фиксирана концентрация от 150 mg/ml



ZYPADHERA и Zyprexa IM –

Въпреки че, и двата продукта съдържат едно и също активно вещество оланзапин, и се инжектират интрамускулно, те имат различни показания

Категория	ZYPADHERA	Zyprexa IM
Показание	поддържащо лечение на възрастни (над 18г.) пациенти с шизофрения, които са достатъчно стабилизирани по време на острото лечение с перорален оланзапин	възбуда, свързана с шизофрения/ биполярна мания
Международно непатентно наименование и лекарствена форма	оланзапин прах и разтворител за <u>инжекционна суспензия с удължено освобождаване</u>	оланзапин прах за <u>инжекционен разтвор</u>
Формула (химическо съединение)	оланзапин памоат суспензия	оланзапин разтвор
Техника на инжектиране	IM, само в седалищната област	IM
Дози	150 mg / 2седмици; 210 mg / 2седмици; 405 mg / 4седмици; 300 mg / 2седмици	2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg
Цвят на капачката на флакона и надпис на опаковката	Червено-кафяв (210 mg), сиво-зелен (300 mg), или син (405 mg)	виолетов
Разтваряне	със специален разтворител, осигурен в опаковката	със стерилна вода за инжекции
Вид на лекарството в спринцовката	непрозрачен жълт	прозрачен жълт

Лекарите трябва да спазват добрата практика за предписване на лекарствени продукти.

Приблизително съответствие на дозите на ZYPADHERA и перорален Оланзапин*

Доза на перорален Оланзапин	ZYPADHERA всеки 2 седмици*	ZYPADHERA всеки 4 седмици*
10 mg/дневно	150 mg	300 mg
15 mg/дневно	210 mg	405 mg
20 mg/дневно	300 mg	—

***след двумесечно лечение**

За пълна информация за дозирането, моля вижте Кратката Характеристика на Продукта за ZYPADHERA

Съизмерим профил на безопасност на ZYPADHERA и на пероралния Оланзапин : 24-седмично проучване

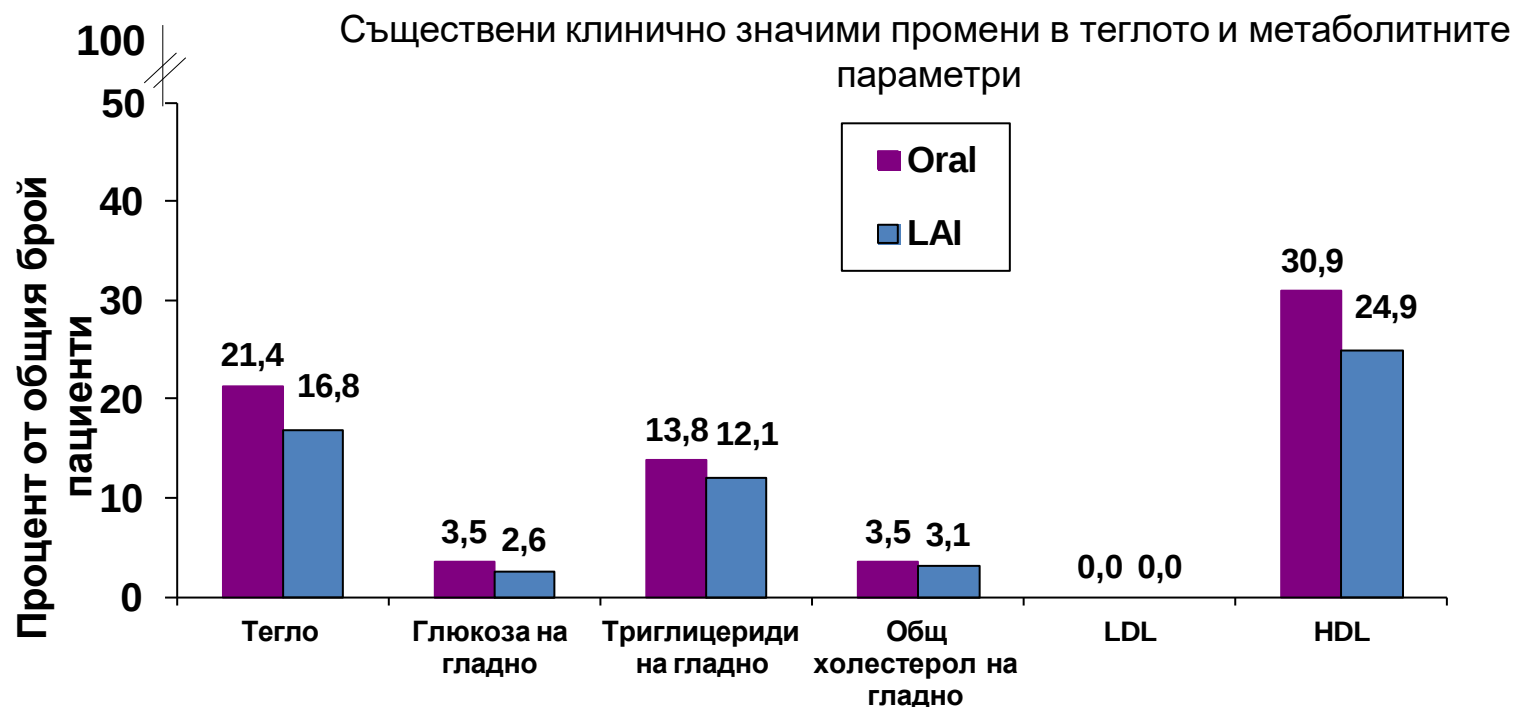
Нежелани събития, свързани с лечението (НССЛ) >2%

	ZYPADHERA %	Перорален Оланзапин %
Пациенти с ≥ 1 НССЛ	52,1	46,9
Наддаване на тегло	7,2	7,5
Безсъние	7,2	4,0
Назофарингит	4,3	4,3
Тревожност	4,8	2,8
Главоболие	3,2	4,3
Сомнолентност	3,8	2,8
Болка на мястото на инжектирането	2,3	0,9
Халюцинации	2,3	0,6

Никое от тези събития не е имало съществени статистически различия

Нежеланите събития, съобщавани при Zypadhera, са сходни с тези, съобщавани при пероралния Оланзапин, имайки предвид метода на прилагане

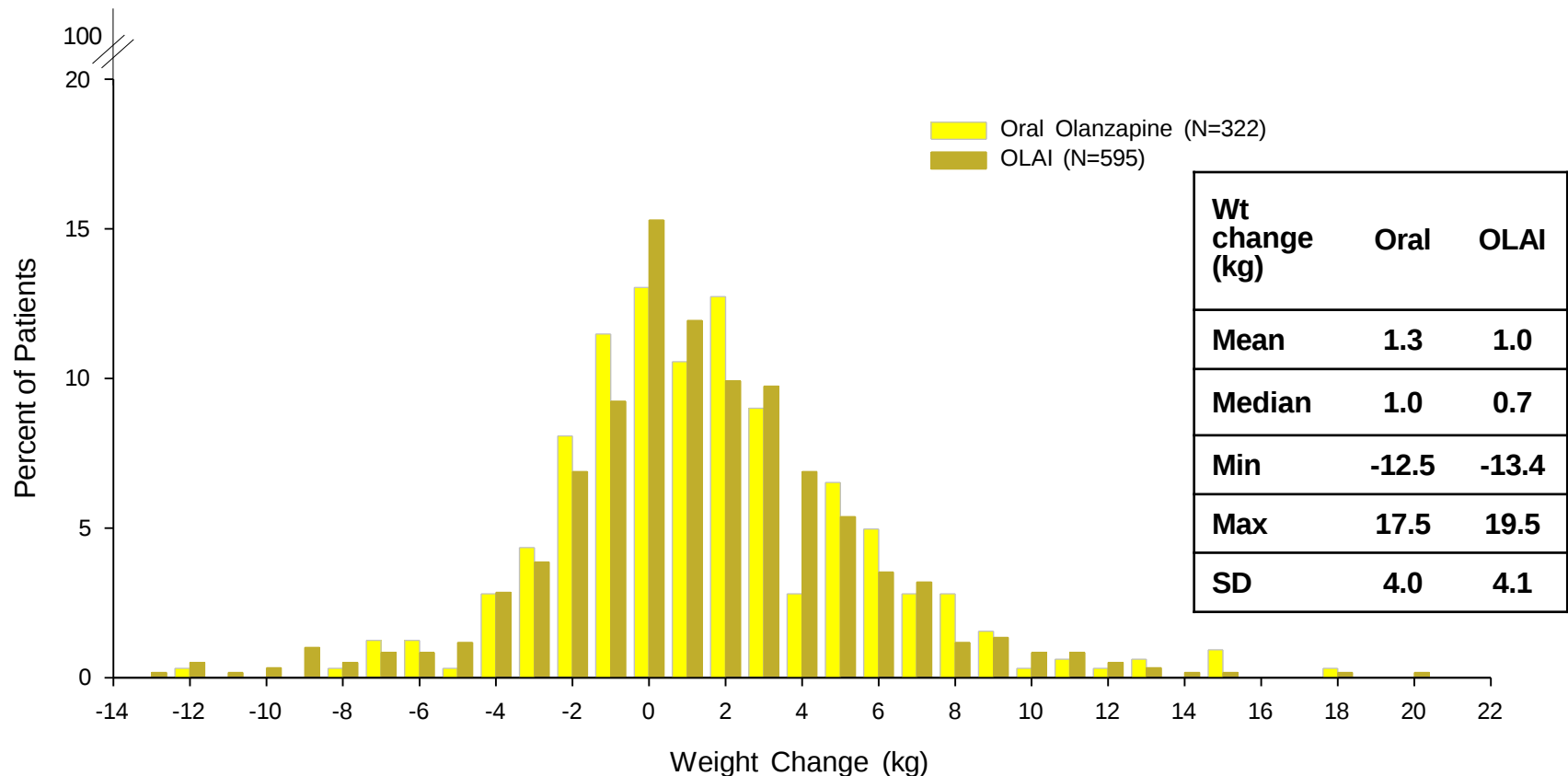
Сходен метаболитен профил на ZYPADHERA и пероралния Оланзапин при употреба над 24 седмици



Няма съществени разлики между групите

Определения: тегло, $\geq 7\%$ промяна от изходното; глюкоза на гладно, ≥ 7 mmol/L след изходно $< 5,56$ mmol/L; триглицериди на гладно, $\geq 2,26$ mmol/L след изходно $< 1,69$ mmol/L; общ холестерол на гладно, $\geq 6,21$ mg/dL след изходно $< 5,17$ mmol/L; LDL на гладно, $\geq 4,13$ mmol/L след изходно $< 2,58$ mmol/L; HDL на гладно, $< 1,03$ mmol/L след изходно $\geq 1,03$ mmol/L

Сходни промени в теглото при употреба на ZYPADHERA и на перорален Оланзапин за период от 24 седмици



Отбележете, че изходното ниво е след 4-8 седмично лечение с перорален оланзапин. Средното наддаване на тегло през този период е 1,06 kg.

OLAI = Оланзапин инжекция с удължено освобождаване

Дозозависими промени при лечение със ZYPADHERA

В 24-седмично рандомизирано, двойно сляпо проучване с фиксирани дози, в което са сравнявани 3 различни дози на ZYPADHERA при пациенти с шизофрения, са наблюдавани статистически значими различия по отношение на резултатите за безопасност

	Доза на ZYPADHERA		
	150 mg/2 седм.	405 mg/4 седм.	300 mg/2 седм.
Тегло (kg) [†]	0.67	0.89	1.70*
Пролактин (µg/L) [†]	-5.61	-2.76	3.57* [^]
Триглицериди на гладно [‡]	6.5%	9.8%	24.5%* [^]

[†]средна промяна

[‡]промяна от нормална изходна до висока стойност по което и да е време (%)

*p<0,05 спрямо 150 mg/2 седм. Оланзапин депо

[^]p<0,05 спрямо 405 mg/4 седм. Оланзапин депо

Мониториране на метаболизма

■ **Тегло**

- Наддаване с $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло е много често, а с $\geq 15\%$ - често при краткотрайно лечение
- Наддаване с $\geq 25\%$ от изходното телесно тегло при дългосрочна експозиция е много често
- **Теглото трябва да се проследява редовно, напр. в началото, на 4, 8 и 12та седмица след стартиране на лечението с оланзапин и на всеки три месеца след това.**

■ **Хипергликемия и диабет**

- Хипергликемия и/или обостряне на съществуващ захарен диабет, които понякога могат да доведат до кетоацидоза или кома, са съобщавани нечесто, включително няколко случая с фатален изход.
- Пациентите, лекувани с който и да е антипсихотичен продукт, включително ZYPADHERA, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия, а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за развитие на такъв, трябва да бъдат проследявани редовно за влошаване на контрола на кръвната глюкоза.
- Препоръчва се подходящо клинично мониториране съгласно утвърдените указания за прилагане на антипсихотици, напр. измерване на кръвна захар в началото, 12 седмици след стартиране на лечението с оланзапин и веднъж годишно след това.

■ **Патологични промени на липидите**

- При пациенти, лекувани с оланзапин, са наблюдавани нежелани промени на липидите.
- Промените в липидите трябва да се контролират по правилата за добра клинична практика.
- При пациентите, лекувани с антипсихотични продукти, включително ZYPADHERA, липидите трябва, да се мониторира редовно, съгласно утвърдените указания за прилагане на антипсихотици, напр в началото, 12 седмици след стартиране на лечението с оланзапин и веднъж на всеки пет години след това.

За пълна информация за предписване и профил на безопасност, моля вижте Кратката Характеристика на Продукта

ZYPADHERA КХП достъпна от 8 Май 2013: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000890/WC500054429.pdf

Указания за мониториране на пациенти, лекувани с антипсихотици

Подходящ мониторинг на тегло, глюкоза и липиди:

- Изисквания на НЗОК (Национална здравно-осигурителна каса) при провеждане на лечение на болни с шизофрения в извънболничната помощ
 1. Тегло и ИТМ (индекс на телесна маса) – веднъж на всеки 6 мес. При всеки контролен преглед, документира се в амбулаторния лист
 2. Глюкоза – веднъж годишно
 3. Холестерол и триглицериди – веднъж на всеки 6 мес
 4. АСАТ, АЛАТ – веднъж годишно
- За повече информация може да ползвате указанията за изисквания на НЗОК при провеждане на лечение на болни от шизофрения в извънболничната помощ, публикувани на сайта на НЗОК <http://www.nhif.bg/web/guest/home>

Събития на постинжекционен синдром в пре-маркетингови клинични проучвания

В пре-маркетингови клинични проучвания на ZYPADHERA:

- >2000 пациенти получават ZYPADHERA
- >50,000 инжекции са приложени
- Събития на постинжекционен синдром са наблюдавани при 0,07% от инжекциите (около 2% от пациентите)
 - В една клиника с 60 пациенти, които се лекуват с 1 инжекция на всеки 2 седмици, честота от 0,07% предполага, че в клиниката ще бъде наблюдавано по 1 събитие годишно

Какво представлява постинжекционният синдром?

Познат още като постинжекционен делириум/ седационен синдром

- Свързан е с прекомерни плазмени концентрации на оланзапин
- Клиничната му картина е съвместима с много от симптомите на предозиране на пероралния оланзапин
- Повечето пациенти развиват симптоми на:
 - **Делир**, включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност или друго когнитивно разстройство
 - **Седация**, варираща по тежест от лека седация до кома (в един случай с продължителност до 12 часа)
- Другите наблюдавани симптоми включват екстрапирамидни симптоми, дизартрия, атаксия, агресивност, замайване, слабост, хипертония или гърчове
- Обичайно започва с по-леки симптоми, които впоследствие прогресират по тежест и/или брой
- Клиничната картина може да наподобява алкохолна интоксикация

Време на начало на симптомите	Пациенти
<60 минути	~80%
1 до 3 часа	~ 20%
>3 часа	<5%

Клинични изяви на постинжекционния синдром

Групи симптоми (N=30 случая)	Проявяващи се в началото %	Настъпващи по всяко време %
Седация (сомноленция, седация, безсъзнание)	40	87
Делир (комбиниран)	47	97
Говорни нарушения (дизартрия)	23	70
Двигателни нарушения (атаксия)	23	40
Познавателни нарушения (объркване, дезориентация)	27	57
Екстрапирамидна симптоматика, акатизия, напрежение или крампи в крайниците	10	23
Възбуда, агресия, раздразнителност, тревога, безпокойство ^a	7	30
Общо неразположение (слабост, замаяност, неразположение)	63	67
Хипертония	3	7
Възможни гърчове/конвулсии	0	7

^a Безпокойството може да е проява на Екстрапирамидна симптоматика (акатизия)

Медицински статус и възстановяване

При пациентите, които преживяват събитие на постинжекционен синдром:

- Не са отбелязани значими намаления в стойностите на кръвното налягане
- Не е отбелязана респираторна депресия
- Някои пациенти преживяват временна загуба на съзнание (23%)
- Повечето пациенти са хоспитализирани за допълнително наблюдение и/или лечение (77%)
- Двама пациенти са интубирани профилактично след парентерално прилагане на бензодиазепини (не е отбелязана респираторна депресия)
- Съвместното прилагане на други лекарствени продукти/субстанции не представлява рисков фактор

Възстановяване при пациенти, които преживяват събития на постинжекционен синдром:

- Всички пациенти се възстановяват напълно, без скрити или явни остатъчни явления (усложнения)
- Времето до пълното възстановяване е между 1,5 и 72 часа
- Приблизително 70% от пациентите продължават да бъдат лекувани с инжекции ZYPADHERA

Възможна причинно-следствена връзка или механизъм и предпазни мерки при инжектиране

- **Възможна причинно-следствена връзка или механизъм на постинжекционния синдром**
 - ZYPADHERA е по-разтворим в кръвта, отколкото в мускулната тъкан
 - Контактът със значителен обем кръв води до “по-бързо освобождаване” на по-голяма част от дозата, което може да стане вследствие на:
 - Частично инжектиране в съдовото русло
 - Значително увреждане на кръвоносен съд при IM инжектиране (порезно или прободно нараняване)
 - Значително кървене от мястото на инжектиране
- **Предпазни мерки при инжектиране**
 - Риск от постинжекционен синдром има след всяко инжектиране на ZYPADHERA
 - Добрата техника на инжектиране е важна
 - Предназначен за дълбоко интрамускулно инжектиране в седалищната област
 - Не е предназначен за инжектиране интравенозно, подкожно или в делтоидната област
 - Аспирирайте в спринцовката преди инжектиране, за да се уверите, че в нея не се появява кръв

Поведение и последващо лечение с антипсихотични средства

Поведение при постинжекционен синдром

- Лекувайте симптоматично
- Продължавайте стриктното лекарско наблюдение и мониториране, докато симптомите не отзвучат
- Ако парентерални бензодиазепини са крайно необходими за овладяване на постинжекционните нежелани реакции, се препоръчва внимателна оценка на клиничния статус за прекомерна седация и за кардиореспираторна депресия

След събитието на постинжекционен синдром

- Ако лечението с ZYPADHERA продължава
 - Следващата инжекция може да се направи както е планирано или по-рано, ако са налице клинични показания за ексацербация
 - Може да се обмисли временна перорална суплементация
- Ако прилагането на ZYPADHERA се спре
 - Ефектите на ZYPADHERA ще продължават да действат за известно време след спиране на продукта (Време на полуживот - приблизително 30 дни)
 - Лечението с алтернативен лекарствен продукт може да започне, при наличие на съответни клинични показания

Предпазни мерки

При всяко инжектиране на ZYPADHERA —

След инжектиране:

- Пациентите трябва да се наблюдават в здравно заведение от подходящо квалифициран персонал за поне 3 часа.
 - Пациентът трябва да бъде разположен на място, където може да се вижда и/или чува.
 - Препоръчва се проследяването за признаци на постинжекционен синдром да е поне на всеки час

Преди напускане на лечебно заведение:

- Убедете се, че пациентът е буден, ориентиран и че липсват признаци или симптоми на предозиране.
 - Ако има съмнение за предозиране, непосредственото лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи докато прегледът покаже, че признаците и симптомите са отзвучали.
 - 3 часовият период на наблюдение трябва да се удължи по клинични показания за пациентите, които проявяват някакви признаци и симптоми, съответстващи на предозиране с оланзапин.
- Посъветвайте пациентите да се самонаблюдават за евентуална проява на симптоми на постинжекционен синдром за остатъка от деня и да са в състояние да получат помощ при нужда.

След напускане на лечебното заведение:

- Пациентите не трябва да шофират или да работят с машини за остатъка от деня.

Преценка полза/риск за ZYPADHERA

Ползи	Рискове
■ Доказана ефикасност при шизофрения ■ Не е необходима перорална суплементация ■ Възможност за гъвкаво прилагане на дозата през 2 до 4 седмици	■ Профил на нежеланите събития, подобен на този при лечение с перорален Zyprexa, с изключение на събитията, свързани с инжектирането ■ Събития на постинжекционен синдром ■ Период на наблюдение и предпазни мерки
Преценка на общия профил на безопасност в сравнение с потенциалните ползи при пациенти с шизофрения, които имат нужда от инжекции с удължено освобождаване	

Съображения при употреба на ZYPADHERA

Как бихте се справили със съображенията относно безопасността, за да помогнете на пациентите да осъзнаят потенциалните ползи от лечението с ZYPADHERA?

Ползи от лечението
с ZYPADHERA

Профил на
безопасност и
оценка на риска