

ZYPADHERA

Olanzapin por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz

Tréning egészségügyi szakembereknek

A depot-val kezelt betegeknek.....



- Több **relapszusuk** volt és/vagy nemrég kórházi kezelést igényeltek
- Kórelőzményük szerint **per os** kezelésük **sikertelen**
- **Nem együttműködők**
- Előtérben állnak pozitív és/vagy negatív **tüneteik**
- Hiányzik a **betegségbelátásuk**



További tényezők

Kezelőszemélyzet váltása
Komorbid kóros szerhasználat
Összetett gyógyszeres kezelés

Megfelelő hatékonyság hiánya
Jelentős mellékhatások
Nem megfelelő támogató rendszer

Egy új kezelési lehetőség bevezetése

A ZYPADHERA terápiás javallata: szkizofrénia fenntartó kezelése felnőtt betegek esetében, ha állapotuk az orális olanzapinnal végzett akut kezelés során megfelelően stabilizálódott.

- Az olanzapin elnyújtott hatású injekciós formája
- 2 és 4 hetenkénti adagolás lehetősége
- Nem szükséges per os kiegészítő kezelés
- Akut tünetek esetén hatékonynak bizonyult 8 héten belül
- Hatékonysága megegyezik az orális olanzapinéval 24 hetes vizsgálat alapján
- A poszt-injekciós szindrómától eltekintve a biztonságosság hasonló az orális olanzapinhoz

A teljes javaslatot és mellékhatás profilt az „Alkalmazási előírás” tartalmazza.

Áttekintés

A tréning során Ön:

- ✓ Megismerkedik a ZYPADHERA-val, és megtudja hogyan működik
- ✓ Megismeri a ZYPADHERA hatékonyságát akut, ill. stabil állapotú szkizofrén betegek esetében
- ✓ Felismeri a poszt-injekciós szindrómát a klinikai gyakorlatban
- ✓ Megtudja, mit kell tennie a poszt-injekciós szindróma kockázata miatt.
- ✓ Megtudja, mi a teendő a poszt-injekciós szindróma előfordulásakor
- ✓ Meg tudja különböztetni a ZYPADHERA és a Zyprexa IM injekciót a gyógyszerelési hibák elkerülésére
- ✓ Tudja monitorozni a metabolikus változásokat
- ✓ Megismeri a ZYPADHERA dozírozásának a lehetőségeit

ZYPADHERA

- **Az olanzapin retard szuszpenziós injekció mélyen, a gluteális izomba adható.**
 - Nem adható deltaizomba
- **2 - 4 hetente adandó**
 - Vízben gyakorlatilag oldhatatlan
 - Lassan szívódik fel az injektált területről
- **3 féle hatáserősség áll rendelkezésre (210mg, 300mg, 405mg)**
 - A beadáshoz előírás szerűen elkészítve a koncentrációja mindig 150 mg/ml.



ZYPADHERA és Zyprexa IM –

Bár mind a két készítmény hatóanyaga olanzapin, és mindkettő IM adandó, indikációs területük különböző

Kategória	ZYPADHERA	Zyprexa IM
Indikáció	Sch. fenntartó kezelése felnőtt betegek esetében, ha állapotuk az orális olanzapinnal végzett akut kezelés során megfelelően stabilizálódott.	Sch-hoz vagy mániás epizódhoz társuló agitáció és zavart viselkedés, ha p.o. terápia nem alkalmazható.
Generikus név	olanzapin por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz	olanzapin por oldatos injekcióhoz
Gyógyszerforma	olanzapin-pamoát szuszpenzió	olanzapin oldat
Beadás módja	im., kizárólag gluteálisan	im.
Dózisok	150 mg/2 hét, 210 mg/2 hét, 405 mg/ 4 hét, 300 mg/2 hét	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg 10 mg
Porampulla tetejének a színe és feliratozása	rozsdabarna (210mg), olivazöld (300mg), vagy acélkék (405mg)	lila
Feloldása	a dobozban található speciális oldószer	steril, injekcióhoz való víz
A fecskendőben való megjelenés	opálos sárga	tiszta sárga

Az orvosnak tartania kell magát a gyógyszerfelírás szabályaihoz.

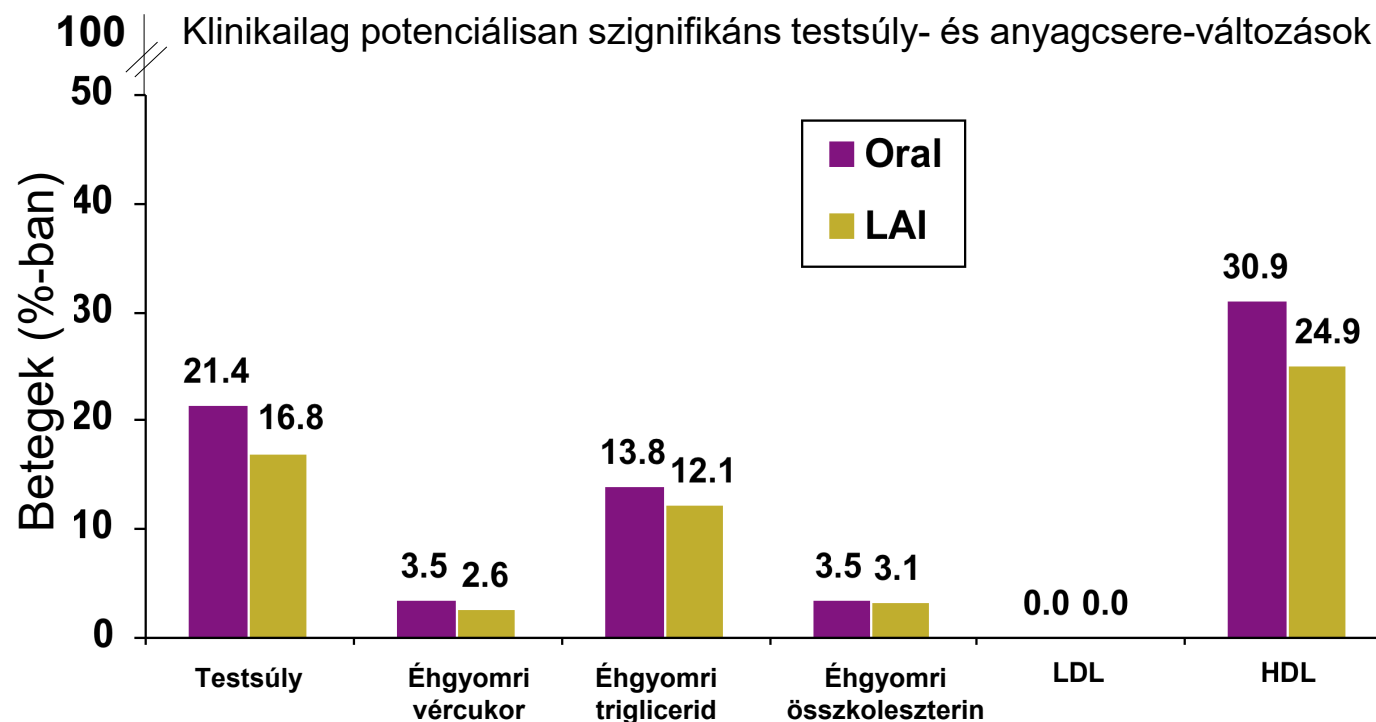
Megközelítő dózis-összefüggés az orális olanzapin és a ZYPADHERA között *

Orális olanzapin dózisa	ZYPADHERA minden 2. héten*	ZYPADHERA minden 4. héten*
10 mg/nap	150 mg	300 mg
15 mg/nap	210 mg	405 mg
20 mg/nap	300 mg	—

***2 havi kezelés után**

A teljes dozírozási információt lásd a ZYPADHERA alkalmazási előírásában

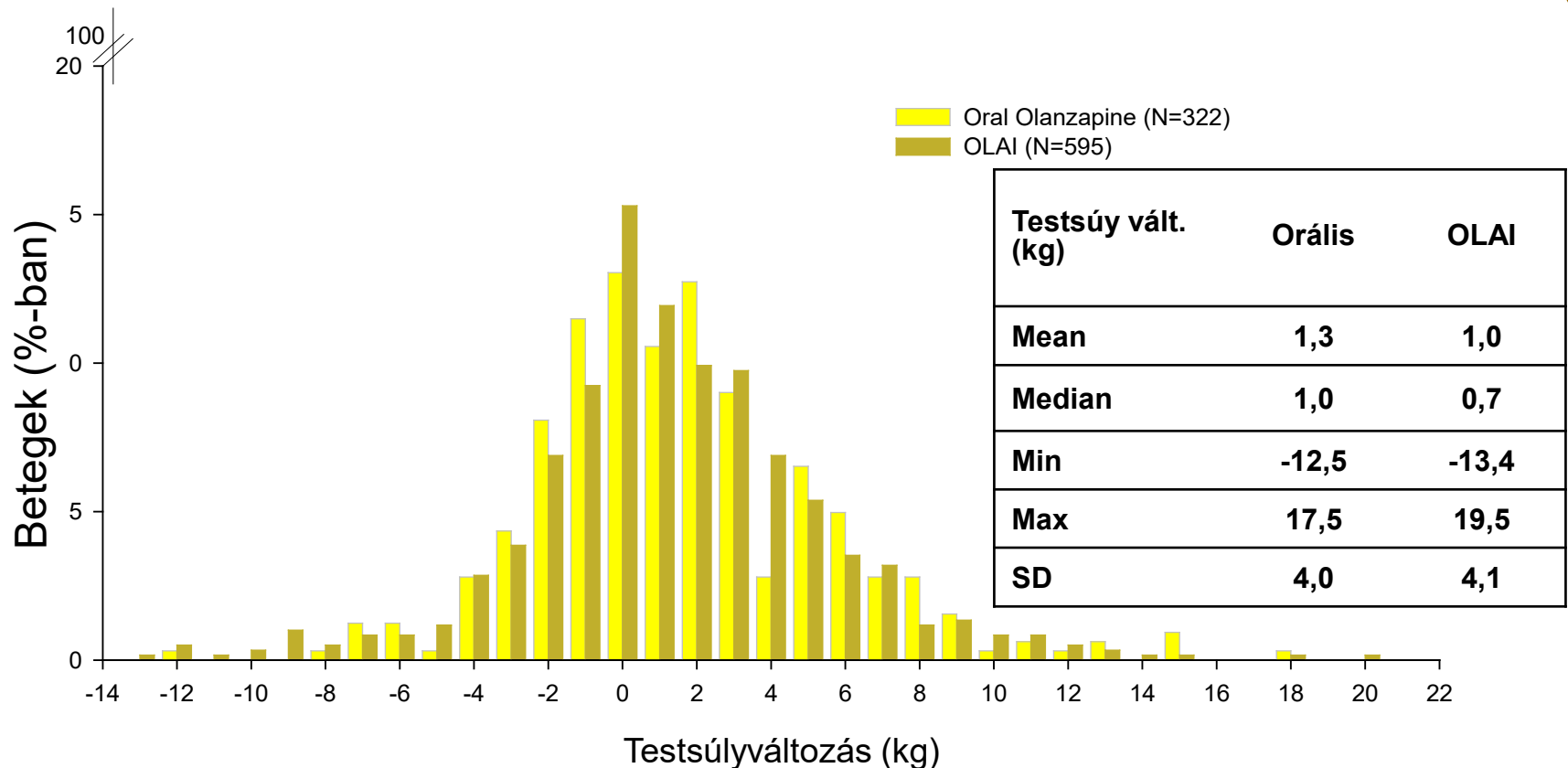
24 hét alatt hasonló metabolikus jellemzők mutatkoztak az orális olanzapinnál és a ZYPADHERA-nál



Nincs szignifikáns eltérés a csoportok között.

Definíciók: testsúly, $\geq 7\%$ növekedés a kiindulástól; éhgyomri vércukorszint, ≥ 7 mmol/l ha a kiindulás $< 5,56$ mmol/l; éhgyomri trigliceridszint, $\geq 2,26$ mmol/l ha a kiindulás $< 1,69$ mmol/l; éhgyomri összkoleszterinszint, $\geq 6,21$ mg/dl ha a kiindulás $< 5,17$ mmol/l; LDL, $\geq 4,13$ mmol/l ha a kiindulás $< 2,58$ mmol/l; HDL, $< 1,03$ mmol/l ha a kiindulás $\geq 1,03$ mmol/l

24 hét alatt hasonló a testsúlyváltozás a ZYPADHERA és az orális olanzapin szedése mellett



Megjegyzendő, hogy a kiindulási vizit 4-8 hetes per os olanzapin-kezelés után történt. Az átlagos testsúly-növekedés ezen idő alatt: 1,06 kg.

OLAI = Hosszú hatású olanzapin injekció

Dózisfüggő változások a ZYPADHERA-kezelés mellett

24 hetes randomizált, kettős vak, fix dózisú, szkizofrén betegek körében végzett vizsgálat során, melyben a ZYPADHERA 3 dózisát hasonlították össze, statisztikailag szignifikáns különbséget igazoltak az alábbi biztonságossági paraméterekben.

	ZYPADHERA dózis		
	150 mg/2 hét	405 mg/4 hét	300 mg/2 hét
Testsúly (kg) ^{†,1}	0,67	0,89	1,70*
Prolaktin (µg/l) ^{†,1}	-5,61	-2,76	3,57 [^]
Éhgyomri triglicerid ^{‡,2}	6,5%	9,8%	24,5% [^]

[†]átlagos változás

[‡]a kiindulás és a legmagasabb érték különbsége (%)

*p<0,05 versus 150 mg/2 hét OP Depot

[^]p<0,05 versus 405 mg/4 hét OP Depot

¹ Kane, Detke, Naber, et al. *Am J Psychiatry*. 2010;167:181-189.

² Olanzapin retard injekció – Zyprexa Relprevv FDA Alkalmazási előírás

Az anyagcsere ellenőrzése

■ **Testsúly**

- A 7% vagy nagyobb testtömeg növekedés nagyon gyakori, míg a 15 % vagy annál nagyobb testtömeg növekedés gyakori (a kiindulási értékhez viszonyítva) a rövid távú (átlagos időtartam 47 nap) kezelést követően.
- Hosszú távú expozíció során a betegek kiindulási testtömegének $\geq 25\%$ -os növekedése nagyon gyakori volt.
- **Rendszeresen ellenőrizni kell a testtömeget**, pl. a kezelés megkezdése előtt, 4, 8 és 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően negyedévente.

■ **Hiperglikémia és diabétesz**

- Nem gyakran hiperglikémiáról és/vagy esetenként ketoacidózissal vagy kómával járó diabétesz kialakulásáról vagy exacerbációjáról számoltak be, amely néhány esetben halállal végződött.
- **Antipszichotikus hatású szerekkel (beleértve a retard olanzapin készítményt) kezelt betegeknél figyelni kell a hiperglikémia okozta panaszok és tünetek jelentkezésére és a diabéteszes betegeket, illetve a diabétesz kockázati tényezőivel rendelkező betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, hogy vércukorszint szabályozásuk nem rosszabbodott-e.**
- **Megfelelő klinikai ellenőrzés ajánlott az antipszichotikumokra vonatkozó irányelvek szerint**, pl. a vércukorszint mérése a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően évente.

■ **Lipidszintek változásai**

- A lipidszintek nem kívánatos változásait figyelték meg olanzapinnal kezelt betegeknél.
- A lipidszintek változásait a klinikai gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.
- **Antipszichotikus hatású szerekkel kezelt betegeknél (beleértve a ZYPADHERA-t) az antipszichotikumokra vonatkozó irányelveknek megfelelően, rendszeresen kell ellenőrizni a lipidszinteket**, pl. a kezelés megkezdése előtt, 12 héttel az olanzapin-kezelés megkezdése után és azt követően 5 évente.

Az antipszichotikumokkal kezelt betegek ellenőrzésének javasolt módja

(Irányelvek elérhetősége frissítve)

A testsúly, a vércukorszint és a lipidszint megfelelő ellenőrzése:

- Az antipszichotikumokkal kezelt betegek ellenőrzése az országos irányelvek alapján kell hogy történjen.
- Mo-on az ide vonatkozó útmutató: „Antipszichotikus terápia és metabolikus szindróma; A Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja és a Pszichiátriai Szakmai Kollégium konszenzusértekezlet”
- Vonatkozó nemzetközi irányelvek pl: az American Association of Clinical Endocrinologists vagy az Endocrine Society guideline

„Antipszichotikus terápia és metabolikus szindróma; A Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja és a Pszichiátriai Szakmai Kollégium konszenzusértekezlet”

Psychiatria Hungarica 2005;20(4):312-5. éill. Diabetologia Hungarica (XIII. évf. 3.)

<http://www.diabet.hu/folyoiratcikk.aspx?articleid=4174>

■ A metabolikus szindróma időben történő felismeréséért figyelemmel kísérendő adatok antipszichotikumok alkalmazásakor:

- Családi anamnézis (diabetes az elsőfokú rokonok között)
- Testtömeg, testmagasság, testtömeg-index (BMI), derékkörfogat
- Éhomi trigliceridszint, összkoleszterinszint, HDL-koleszterinszint, vércukorszint
- Vérnyomás

■ Ellenőrzés időpontja:

- Beteg első jelentkezésekor
- Első ismételt vizsgálat az antipszichotikus kezelés megkezdését követően 3 hónap múlva
- (ill. gyors testtömeg-növekedés esetén ennél hamarabb)
- Eltérés nélküli esetekben ezt követően évenkénti kontroll
- Kóros leletek esetén a klinikai kép alapján sz.e. gyakoribb vizsgálat

„Antipszichotikus terápia és metabolikus szindróma; A Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja és a Pszichiátriai Szakmai Kollégium konszenzusértekezlet”

Psychiatria Hungarica 2005;20(4):312-5. éill. Diabetologia Hungarica (XIII. évf. 3.)

<http://www.diabet.hu/folyoiratcikk.aspx?articleid=4174>

- **Metabolikus szindróma gyanúja esetén megfelelő szakorvosi konzultáció, ill. megfelelő (szak)ellátás válhat szükségessé**
- **Az antipszichotikum megválasztásakor, ill. annak folytatásakor mérlegelni kell az antipszichotikum metabolikus mellékhatásait is. Az összes körülményt mérlegelve gyógyszerelváltás is indokoltá válhat.**

Poszt-injekciós szindróma a forgalomba hozatal megelőző klinikai vizsgálatok során

A forgalomba hozatal megelőző klinikai vizsgálatokban, melyeket ZYPADHERA-val végeztek:

- >2000 beteg kapott ZYPADHERA-t
- >50 000 injekciót adtak be
- Poszt-injekciós szindróma a beadott injekciók 0,07%-ban fordult elő (a betegek körülbelül 2%-ánál)
 - Egy olyan klinikán, ahol 60 beteg minden második héten kapna 1-1 injekciót, 0,07 %-os incidencia azt jelenti, hogy itt 1 évben 1 eset fordulna elő

Mit jelent a poszt-injekciós szindróma?

Poszt-injekciós szindróma

- Összefüggésben van a rendkívül magas olanzapin plazmakoncentrációval
- Megjelenése megfelel az orális olanzapin-túladagolás tüneteinek
- A legtöbb betegnél az alábbi tünetek figyelhetők meg:
 - **Delírium:** ide értve zavartságot, dezorientációt, izgatottságot, szorongást és egyéb kognitív zavarokat
 - **Szedáció:** a súlyossági fok enyhétől a (max 12 óra időtartamú) kóráig terjed
- Egyéb észlelt tünetek közé tartoznak az extrapyramidális tünetek, dysarthria, ataxia, agresszió, szédülés, gyengeség, hipertensio és görcsroham
- Jellemzően enyhébb tünetekkel kezdődik, amelyek súlyossága és/vagy száma fokozatosan nő
- Megjelenésük az alkohol intoxikációhoz hasonlíthat

A tünetek megjelenésének ideje	Betegek
<60 perc	~80%
1-3 óra	~ 20%
>3 óra	<5%

A posztinjekciós szindróma klinikai megjelenései

Tünetcsoportok (N=30 eset)	A kezdetektől fennállt %	Bármely időpillanatban előfordult %
Szedáció (aluszékonyság, szedáció, öntudatlanság)	40	87
Delirium (összesítve)	47	97
Beszédzavar (dysarthria)	23	70
Motoros zavar (ataxia)	23	40
Kognitív zavar (zavartság, dezorientáció)	27	57
EPS, akatízia, feszültség vagy görcsök a végtagokban	10	23
Agitáció, agresszió, irritabilitás, idegesség, nyugtalanság ^a	7	30
Általános rosszullét (gyengeség, szédülés, rossz közérzet)	63	67
Hypertensio	3	7
Lehetséges epileptiform görcsrohamok	0	7

Rövidítések: EPS = extrapiramidális tünetek

^a A nyugtalanság az EPS (akatízia) kísérőjelensége is lehet

A posztinjekciós szindróma esetek további jellemzői

Azon betegeknél, akiknél posztinjekciós szindróma alakult ki:

- Nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenés
- Nem volt légzésdepresszió megfigyelhető
- Néhány betegnél (23%) átmeneti eszméletvesztés jelentkezett
- A legtöbb beteget hospitalizálták a további megfigyelés és/vagy kezelés céljából (77%)
- Két beteget a parenterális benzodiazepine-kezelést követően megelőzés céljából intubáltak (légzés depresszió ezekben az esetekben sem volt megfigyelhető)
- A kiegészítő gyógyszeres kezelés nem bizonyult rizikófaktornak

A posztinjekciós szindrómát mutató betegek állapotának rendeződése:

- Minden beteg maradványtünet, vagy tartós károsodás nélkül meggyógyult.
- Az állapot teljes rendeződésének időtartama: 1,5 – 72 óra
- A betegek kb. 70 %-a folytatta a ZYPADHERA-kezelést.

Lehetséges okozati kapcsolatok ill. kialakulási mechanizmus, és biztonságossági előírások

- **A poszt-injekciós szindróma lehetséges ok-okozati viszonya és kialakulásának mechanizmusa**
 - A ZYPADHERA könnyebben oldódik a vérben, mint az izomban
 - Jelentős vérmennyiség jelenlétében a beadott olanzapin-dózis egy része gyorsabban szabadul fel, ami az alábbiak következménye lehet
 - Az injekció részlegesen az érpályába kerül
 - Jelentős érsérülés az im. injekció beadása során (átszúrás vagy bemetszés)
 - Komolyabb bevérzés az injekció helyén
- **Biztonságossági előírások**
 - A poszt-injekciós szindróma veszélye a ZYPADHERA minden egyes beadásakor fennáll
 - A jó injekciós technika nagyon fontos
 - Mély intramuszkuláris gluteális injekció formájában adandó
 - Nem adható iv., sc. vagy deltaizomba
 - Az injekció beadása előtt vissza kell szívni a fecskendő dugattyúját, hogy meggyőződhessen, nem látható a fecskendőben vér

Poszt-injekciós szindróma - Klinikai kezelése, és az azt követő további antipszichotikus terápia

A poszt-injekciós szindróma kezelése

- Tüneti kezelés
- Szoros obszerváció és ellenőrzés szükséges a tünetek megszűnéséig
- Ha a poszt-injekciós szindróma kezeléséhez parenterális benzodiazepin szükséges, a túlzott szedáció illetve a kardiorespiratorikus depresszió lehetősége miatt a klinikai állapot alapos vizsgálata ajánlott

A poszt injekciós szindróma utánpótlása

- Amennyiben a ZYPADHERA-kezelés folytatódik
 - A következő injekció az előzőekben tervezett időpontban; vagy korábban is tehető, ha a pszichés tünetek felerősödése miatt ez orvosilag indokolt
 - Átmenetileg per os gyógyszeres kiegészítés is szóba jöhet
- Amennyiben a ZYPADHERA-kezelést leállították
 - A ZYPADHERA hatása a leállítást követően is fennáll egy ideig. (Felezési idő kb. 30 nap.)
 - Ha orvosilag indokolt, másik gyógyszerrel történő kezelés indítható.

Biztonságossági előírások

Minden egyes ZYPADHERA injekció beadásakor –

Az injekció beadása után:

- A beteget legalább 3 órán keresztül kell az egészségügyi intézményben arra megfelelően kiképzett személyzetnek megfigyelés alatt tartania.
 - A betegnek olyan helyen kell tartózkodnia, ahol jól látható és hallható.
 - Legalább óránként ellenőrizni kell a poszt-injekciós szindróma jeleit-tüneteit.

Közvetlenül mielőtt a beteg elhagyja az egészségügyi intézményt:

- Meg kell bizonyosodni, hogy a beteg éber, orientált, és nem mutatja a poszt-injekciós szindróma tüneteit.
 - Amennyiben olanzapin-túladagolás gyanítható, szoros obszervációt és monitorozást kell folytatni mindaddig, míg a tünetek teljesen megszűnnek.
 - A 3 órás megfigyelési időtartamot ki kell terjeszteni mindaddig, amíg az adott betegnél az olanzapin-túladagolás tünete fennállnak.
- Fel kell hívni a beteg figyelmét a poszt-injekciós szindróma tüneteire a nap hátralévő részében, és tájékoztatni kell a segítségnyújtási lehetőségekről.

Miután a beteg elhagyta az egészségügyi intézményt:

- A nap hátralévő részében a beteg nem vezethet gépjárművet és nem kezelhet gépeket.

Ha mérlegeljük a ZYPADHERA előnyeit és kockázatait:

Előnyök	Kockázatok
■ Bizonyított hatékonyság szkizofréniában ■ Per os kiegészítés nem szükséges ■ Flexibilis, 2-4 hetes adagolás	■ A per os Zyprexa-kezeléshez hasonló mellékhatásprofil, kivéve az injekcióval összefüggő eseményeket ■ Poszt-injekciós szindróma ■ Megfigyelési idő és biztonságossági előírások
Mindig mérlegelje a biztonságossági profilt, összevetve a potenciális előnyökkel azon szkizofrén betegeknek, akiknek hosszú hatású injekcióra van szükségük.	

További információk

A Zypadhera-val (olanzapin-pamoát) kapcsolatos további információt a hatályos alkalmazási előírásban, a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (NNGYK) (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) és az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) találhat

Felhívás mellékhatás-bejelentésre

Kérjük, hogy bármely gyógyszerrel kapcsolatos feltételezett mellékhatást jelentsen az alábbi elérhetőségeken keresztül:

Nemzeti Népegészségügyi és
Gyógyszerészeti Központ (NNGYK)

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

elektronikus bejelentő form:

<https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/>

e-mail: adr.box@nngyk.gov.hu

A feltételezett mellékhatásokat a forgalomba hozatali engedély jogosultjának is jelentheti az alábbi elérhetőségen:

Telefon: +36 52 537 432

E-mail: pharmacovigilance@radaydrug.com

Kérjük, hogy mellékhatás-bejelentését csak az egyik helyre juttassa el (vagy az NNGYK-nek vagy a jogosultnak)!

Felhívás mellékhatással nem járó, a gyógyszeralkalmazás során fellépő eseményekre (pl. gyógyszerelési hiba, helytelen alkalmazás, off-label gyógyszerhasználat, gyógyszerhasználat a terhesség alatt):

1. Amennyiben a gyógyszerelési hiba, helytelen alkalmazás, off-label gyógyszerhasználat mellékhatással járt, jelentse be az NNGYK vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultja részére a fent megadott elérhetőségek valamelyikén.

2. Amennyiben a fentiek nem eredményeztek mellékhatást, valamint ha a Zypadhera alkalmazása alatt létrejövő terhesség, vagy felmerülő magzati Zypadhera-expozíció jut a tudomására, azt csak a forgalomba hozatali engedély jogosultjának kell jelenteni az alábbi elérhetőségeken:

Telefon: +36 52 537 432

E-mail: pharmacovigilance@radaydrug.com