



ZYPADHERA

Olanzapino milteliai ir tirpiklis pailginto
atpalaidavimo injekcinei suspensijai

Pacientai gydomi pailginto atpalaidavimo (depo) priešpsichoziniais vaistais gali



- Būti patyrę daug **atkryčių** ir/arba neseniai **hospitalizuoti**
- Būti **daug kartų** gydyti **nesėkmingai geriamais vaistais**
- **Būti nebendradarbiaujantys**
- Turėti **simptomų** – pozityvių ir (arba) negatyvių
- Būti **nesavikritiški**



Papildomi faktoriai

Gydymo komandos pasikeitimai
Kombordinės priklausomybių būsenos
Sudėtingas vaisto vartojimas

Efektyvumo stoka
Ryškios medikamento nepageidaujamos reakcijos
Neadekvati palaikymo sistema

Naujos gydymo galimybės pristatymas

ZYPADHERA yra indikuotina palaikomajam suaugusiųjų žmonių šizofrenijos, kurios ūmi fazė buvo pakankamai stabilizuota geriamu olanzapinu, gydymui

- Pailginto veikimo injekcinė olanzapino forma
- Skiriama pasirinktinai kas 2 ar 4 savaites
- Papildomas gydymas geriamu olanzapinu nereikalingas
- Saugumas panašus į geriamo olanzapino, išskyrus poinjekcinį sindromą
- Veiksmingumas 8 savaičių gydymo laikotarpiu patvirtintas tyrimo, atlikto ūmioje fazėje su simptominiiais pacientais, rezultatais
- Efektyvumas, gydant 24 savaites, panašus į geriamo olanzapino

Visą informaciją apie vaisto skyrimą ir saugumą rasite ZYPADHERA preparato charakteristikų santraukoje

Mokymo turinys

Išklausę šią medžiagą Jūs turite mokėti:

- ✓ Apibūdinti, kas tai yra ZYPADHERA ir kaip šis vaistas veikia
- ✓ Apibūdinti ZYPADHERA veiksmingumą simptominiams ir stabiliems šizofrenija sergantiems pacientams
- ✓ Nustatyti poinjekcinio sindromo atvejus savo klinikinėje praktikoje
- ✓ Žinoti, kaip valdyti poinjekcinį sindromą
- ✓ Žinoti, ką daryti, jei išsivystė poinjekcinis sindromas
- ✓ Atskirti ZYPADHERA ir Zyprexa injekcinę formą, kad išvengtų klaidos
- ✓ Žinoti, kaip sekti pacientus dėl metabolinių pokyčių
- ✓ Suprasti ZYPADHERA dozavimo principus



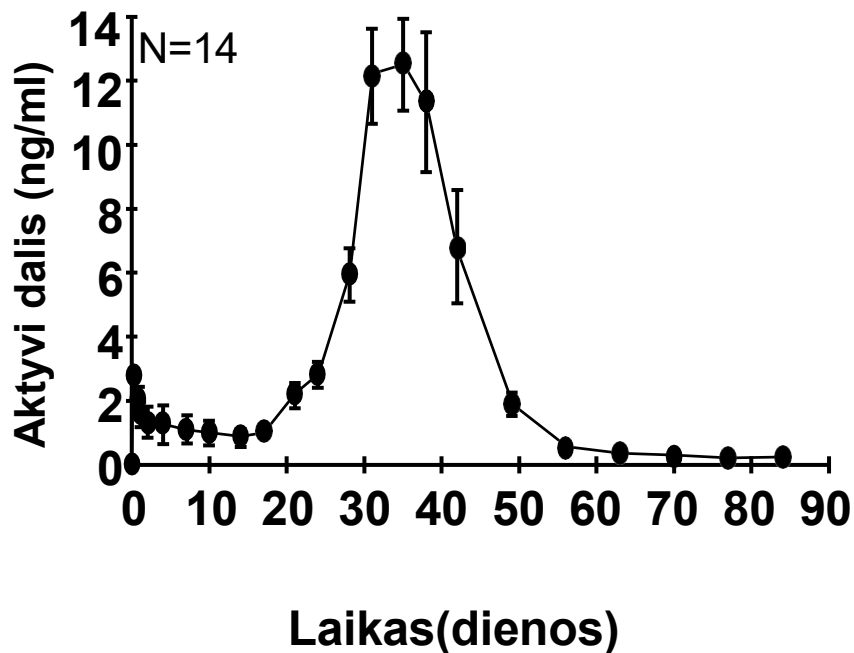
ZYPADHERA

- **Olanzapinas leidžiamas giliai į sėdmens raumenį**
 - Neleidžiamas į deltinį raumenį
- **Skiriamas kartą kas 2 ar kas 4 savaites**
 - Praktiškai netirpus vandenyje
 - Lėtai ištirpsta injekcijos vietoje
- **Tiekiamas 3 stiprumų (210mg, 300mg, 405mg) buteliukuose**
 - Praskiedus pasiekama fiksuota 150 mg/ml koncentracija

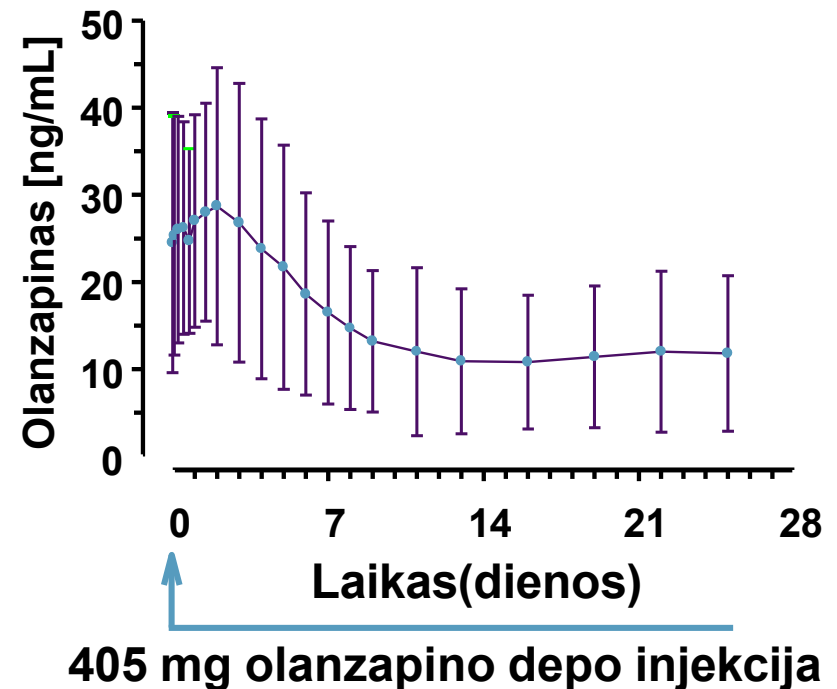


Vidutinė plazmos koncentracija po vienkartinės Risperdal Consta ar Zypadhera injekcijos

Rispolept Consta 25 mg



Zypadhera 405 mg



1 Gefvert et al. *Int. J. of Neuropsychopharmacology*. 2005;8:27-36

2 Eerdekens et al. *Schizophrenia Research*. 2004;70:91-100

3 FDA website, accessed 21 Oct, 2011: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4338s1-00-index.htm>

Apytikrės ZYPADHERA ir geriamo olanzapino palyginamosios dozės*

Geriamo olanzapino dozė	ZYPADHERA kas 2 savaites*	ZYPADHERA kas 4 savaites*
10 mg/dienai	150 mg	300 mg
15 mg/dienai	210 mg	405 mg
20 mg/dienai	300 mg	—

***po 2 gydymo mėnesių**

Visą informaciją apie vaisto skyrimą rasite ZYPADHERA preparato charakteristikų santraukoje

ZYPADHERA ir geriamo olanzapino saugumo profilio palyginimas 24 savaičių tyrime

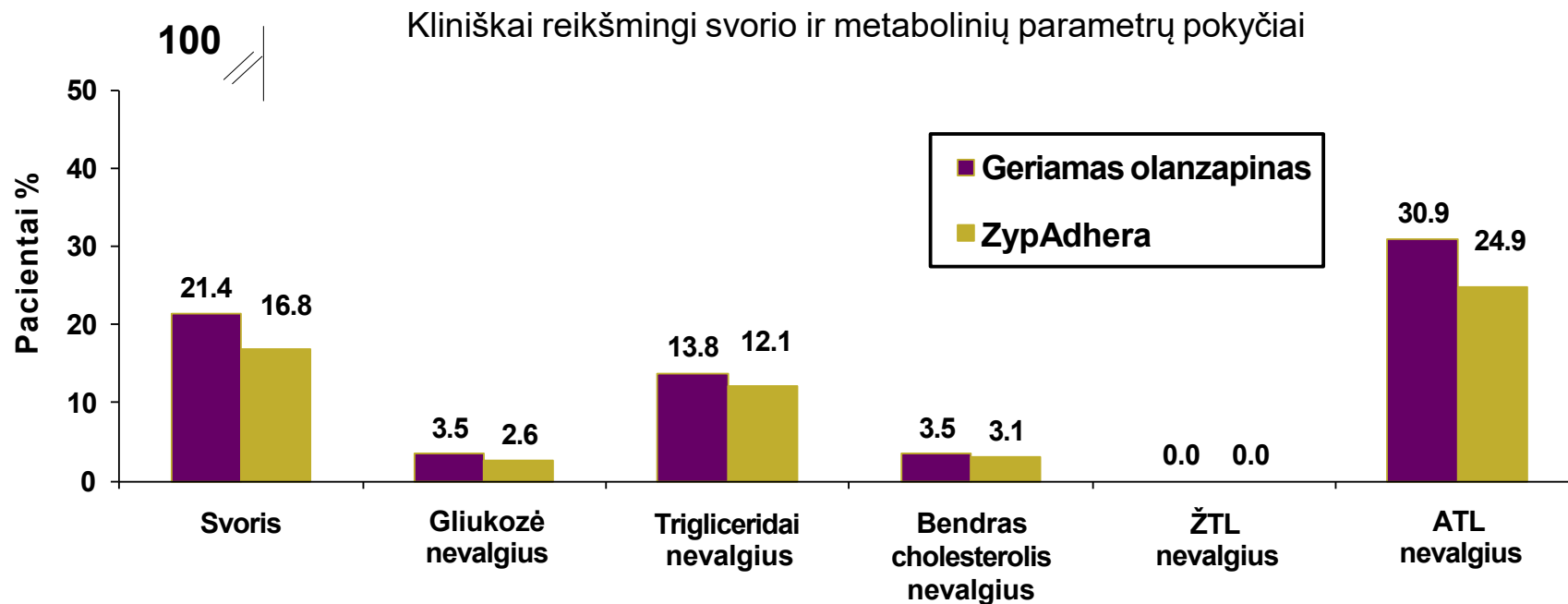
Gydymo metu atsiradę šalutiniai reiškiniai >1%

	ZYPADHERA %	Geriamas olanzapinas%
Pacientai ≥ 1 ŠR gydymo metu	52.1	46.9
Svorio padidėjimas	7.2	7.5
Nemiga	7.2	4.0
Nazofaringitas	4.3	4.3
Nerimas	4.8	2.8
Galvos skausmas	3.2	4.3
Mieguistumas	3.8	2.8
Gripas	2.0	2.8
Nuovargis	2.0	2.2
Galvos svaigimas	1.3	2.8

Nebuvo statistiškai patikimo skirtumo nei vienam šių reiškinių

Zypadhera ir geriamo olanzapino nepageidaujamos reakcijos buvo panašios, išskyrus susijusias su skyrimo būdu

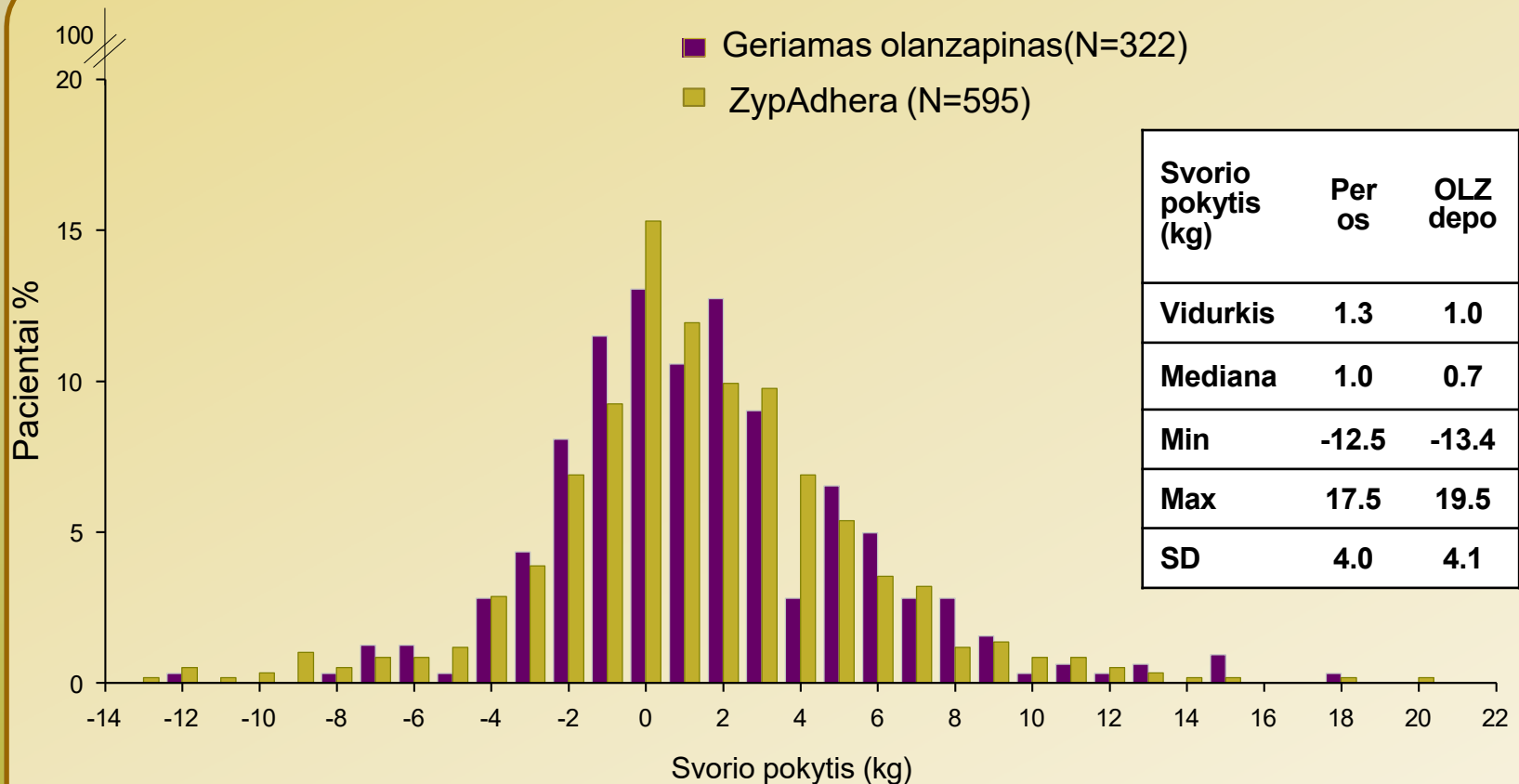
Stebint 24 savaites ZYPADHERA ir geriamo olanzapino metabolinis profilis buvo panašus



Tarp grupių nebuvo statistiškai patikimų skirtumų

Apibrėžimas: svoris, pokytis nuo pradinio lymens ≥ 7 ; gliukozė nevalgius, ≥ 7 mmol/L, kai pradinis < 5.56 mmol/L; trigliceridai nevalgius, ≥ 2.26 mmol/L kai bazinis < 1.69 mmol/L; bendras cholesterolis nevalgius, ≥ 6.21 mmol/L, bazinis < 5.17 mmol/L; ŽTL nevalgius, ≥ 4.13 mmol/L, bazinis < 2.58 mmol/L; ATL pavalgius, < 1.03 mmol/L, bazinis ≥ 1.03 mmol/L

Svorio pokyčiai, skiriant ZypAdhera ir geriamą olanzapiną 24 savaites, buvo panašūs



Bazinis svoris yra po 4-8 savaičių gydymo geriamu olanzapinu. Vidutinis svorio prieaugis abiejose grupėse buvo 1.06 kg.



Pokyčiai susiję su ZYPADHERA doze

24 savaičių randomizuotas, dvigubai aklas, fiksuotos dozės tyrimas, kuriame taikytos 3 stiprumų ZYPADHERA dozės šizofrenija sergantiems pacientams, atskleidė statistiškai patikimus saugumo parametrų skirtumus tarp grupių su skirtingomis dozėmis

	ZYPADHERA dozė		
	150 mg/ kas 2 sav.	405 mg/kas 4 sav.	300 mg/kas 2 sav.
Svoris (kg) [†]	0.67	0.89	1.70*
Prolaktinas (µg/L) [†]	-5.61	-2.76	3.57 ^{*^}
Trigliceridai nevalgius [‡]	6.5%	9.8%	24.5% ^{*^}

[†]vidutinis pokytis

[‡] pokytis nuo normalaus bazinio iki aukšto bet kuriuo metu (%)

*p<0.05 su 150 mg/ kas 2 sav OLZ depo

[^]p<0.05 su 405 mg/ kas 4 sav. OLZ depo

Metabolinių pokyčių sekimas

■ *Svoris*

- Svorio prieaugis $\geq 7\%$, lyginant su pradiniu, buvo labai dažnas, $\geq 15\%$ - dažnas.
- Atvejai , kai pacientai, gydomi ilgą laiką, priaugo svorio $\geq 25\%$, lyginant su pradiniu svoriu, buvo labai dažni.
- **Svoris turi būti reguliariai sekamas, pavyzdžiui gydymo pradžioje, po 4,8 ir 12 gydymo olanzapinu savaitių, vėliau kas 3 mėnesius.**

■ *Hiperglikemija ir diabetas*

- Retais atvejais pasireiškė hiperglikemija ir (arba) prasidėjo arba pasunkėjo diabetas, kartais pasireiškė ketoacidozė ar koma, įskaitant kelis mirties atvejus.
- **Pacientai gydomi priešpsichoziniais vaistais, įskaitant ZYPADHERA, turi būti stebimi dėl hiperglikemijos simptomų. Pacientai sergantys cukriniu diabetu ar turintys rizikos faktorių susirgti turi būti reguliariai tikrinami, ar nepablogėjo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė.**
- **Rekomenduojama tinkamai sekti pacientų būklę pagal galiojančias gydymo priešpsichoziniais vaistais gaires, pavyzdžiui atlikti gliukozės kiekio kraujyje tyrimą gydymo pradžioje, po 12 savaitių gydymo olanzapinu, vėliau 1 kartą metuose.**

■ *Lipidų pokyčiai*

- Nepageidaujami lipidų pokyčiai buvo stebimi olanzapinu gydytiems pacientams.
- Lipidų pokyčiai turi būti atitinkamai kontroliuojami.
- **Pacientams gydomiems priešpsichoziniais vaistais, įskaitant ZYPADHERA, reikia reguliariai sekti lipidų kiekį kraujyje pagal galiojančias gydymo priešpsichoziniais vaistais rekomendacijas, pavyzdžiui gydymo pradžioje, po 12 savaitių gydymo olanzapinu, vėliau 1 kartą kas 5 metus.**

Pacientų, gydomų priešpsichoziniais vaistais, sekimo gairės

Atitinkamas svorio, gliukozės ir lipidų sekimas remiantis galiojančiomis publikuotomis gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais gairėmis:

- Pasaulio Biologinės psichiatrijos asociacijos šizofrenijos gydymo rekomendacijos (išverstos į lietuvių kalbą atspausdintos Biologinės psichiatrijos ir psichofarmakologijos žurnale (T.8,Nr.2,2006 m. gruodis))
- Amerikos Diabeto asociacijos rekomendacijos
- Amerikos Psichiatrų asociacijos rekomendacijos

Poinjekcinis sindromas klinikinių tyrimų prieš vaistui patenkant į rinką metu

Klinikinių tyrimų prieš ZYPADHERA patenkant į rinką metu

- >2000 pacientų gydyta ZYPADHERA
- >50,000 injekcijų atlikta
- Poinjekcinio sindromo reakcijų nustatyta po 0.07% injekcijų (2 % pacientų)
 - 0,07% dažnis praktiškai reikštų 1 atvejo per metus tikimybę 60 vietų klinikoje, kai skiriama 1 injekcija kas 2 savaites.



Kas yra poinjekcinis sindromas?

Poinjekcinis sindromas

- Siejamas su pernelyg didele olanzapino koncentracija kraujo plazmoje
- Požymiai ir simptomai daugeliu atveju būdingi geriamo olanzapino perdozavimui
- Daugumai šių pacientų atsirado:
 - *Slopinimas*, nuo lengvo iki komos (trunkantis iki 12 valandų) ir (arba)
 - *Delyras*, įskaitant konfuziją, dezorientaciją, ažitaciją, nerimą ir kitus pažinimo sutrikimus
 - Kiti simptomai, įskaitant ekstrapiramidinius simptomus, dizartrią, ataksiją, agresiją, galvos svaigimą, silpnumą, hipertenziją bei traukulius.
- Dažniausiai iš pradžių simptomai buvo lengvi, vėliau sunkėjo ir jų galėjo atsirasti daugiau.
- Simptomai ir požymiai gali būti labai panašūs į alkoholinę intoksikaciją.

Laikas iki simptomų pasireiškimo	Pacientai
<60 minutės	~80%
Nuo 1 iki 3 valandų	~ 20%
>3 valandos	<5% (vienas atvejis)

Klinikinė poinjekcinio sindromo išraiška

Simptomų grupės (N=30 atvejų)	Pasireiškę nuo pat pradžių %	Pasireiškę bet kuriuo metu %
Sedacija (sognolencija, sedacija, sąmonės praradimas)	40	87
Delyras (kombinuotas)	47	97
Kalbos sutrikimas(dizartrijs)	23	70
Motorikos sutrikimas(ataksija)	23	40
Pažinimo sutrikimas (konfūzija, dezorientacija)	27	57
EPS, akatizija, galūnių įtempimas arba mėšlungis	10	23
Ažitacija, agresija, dirglumas, nerimas, neramumas ^a	7	30
Bendrojo pobūdžio negalavimas (silpnumas, svaigulys, bloga savijauta)	63	67
Hipertenzija	3	7
Galimi traukuliai/konvulsijos	0	7

EPS – ekstrapiramidiniai simptomai

^a neramumas gali būti ir EPS (akatizijos) raiška



Medicininė būklė ir pasveikimas

Pacientams , kuriems diagnozuotas poinjekcinis sindromas:

- Nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo kraujo spaudimo sumažėjimo
- Nebuvo kvėpavimo slopinimo
- Kai kuriems pacientams buvo laikinas sąmonės praradimas (apie 20%)
- Dauguma pacientų buvo hospitalizuoti tolimesniam stebėjimui ir (arba) gydymui (apie 80%)
- Du pacientai buvo intubuoti profilaktiškai po parenteralinio benzodiazepinų paskyrimo (nebuvo kvėpavimo slopinimo)
- Kartu skiriami vaistai/medžiagos nebuvo įvardinti kaip rizikos faktoriai

Pacientų, patyrusių poinjekcinio sindromo reiškinius, pasveikimas:

- Visi pacientai pilnai pasveiko, neliko užsitęsusių ar akivaizdžių liekamųjų pasekmių
- Laikas iki pilno pasveikimo užtruko nuo 1,5 iki 72 valandų
- Apie 70% pacientų ir toliau skirtos ZYPADHERA injekcijos



Galimos priežastys ar mechanizmai ir injekcijos saugumo įspėjimai

■ Galimos poinjekcinio sindromo priežastys ir mechanizmai

- ZYPADHERA tirpsta kraujyje labiau nei raumenyse
- Sąlytis su didesniu kraujo kiekiu sąlygoja greitesnį dozės atsipalaidavimą. Tai gali atsitikti, jei
 - Dalinai injekuojama į kraujagyslę
 - Jei injekuojant pažeidžiama kraujagyslė (įduriama ar perduriama)
 - Ženklus kraujavimas injekcijos vietoje

■ Injekcijos saugumo įspėjimai

- Poinjekcinio sindromo rizika išlieka kiekvieną kartą injekuojant ZYPADHERA
- Labai svarbi yra gera injekcijos technika
 - Leidžiamas giliai į sėdmens raumenį
 - Į veną, po oda, į deltinį raumenį leisti negalima
 - Prieš injekuodami, patraukite švirkšto stūmoklį, kad įsitikinti, kad nepasirodo kraujas

Klinikinis valdymas ir tolimesnis gydymas priešpsichoziniais vaistais

Poinjekcinio sindromo reiškinių valdymas

- Simptominis gydymas
- Medicinės priežiūros užtikrinimas ir simptomų sekimas iki visiško išnykimo
- Jeigu benzodiazepinai būtini poinjekcinėms nepageidaujamoms reakcijoms gydyti, rekomenduojama atidžiai ištirti klinikinę paciento būklę dėl pernelyg didelės sedacijos ir širdies bei kvėpavimo slopinimo

Tolimesnė gydymo taktika

- Jei gydymas ZYPADHERA yra tęsiamas
 - Sekanti injekcija gali būti skiriama kaip buvo numatyta ar anksčiau, jei kliniškai būtina dėl simptomų paūmėjimo
 - Gali būti svarstoma laikinai skirti gydymą per os
- Jei gydymas ZYPADHERA nutraukiamas
 - ZYPADHERA poveikis tęsis kurį laiką po vaisto nutraukimo
 - Jei reikalinga, gali būti skiriamas gydymas alternatyviais medikamentais



Saugumo įspėjimai

Skiriant kiekvieną ZYPADHERA injekciją -

Prieš injekciją:

- Įsitikinkite, kad po injekcijos pacientas nekeliaus į namus vienas.

Po injekcijos:

- Pacientus gydymo įstaigoje turi stebėti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas mažiausiai 3 valandas.
 - Pacientas turi būti patalpinamas tokioje vietoje, kur jis būtų matomas ir (arba) girdimas.
 - Rekomenduojama ne rečiau nei kas valandą apžiūrėti pacientą, ar neatsiranda poinjekcinio sindromo reiškinių.

Pieš išvykstant iš gydymo įstaigos:

- Patvirtinti, kad pacientas yra budrus, orientuotas, nėra poinjekcinio sindromo reiškinių.
- Reikia patarti pacientams išlikti budriems dėl galimo poinjekcinio sindromo likusią dienos dalį, pasirūpinti iš anksto, kad esant reikalui kas nors padėtų.

Išvykus iš gydymo įstaigos:

- Pacientai neturi vairuoti ar valdyti mechanizmų likusią dienos dalį po injekcijos.



Saugumo įspėjimai (nepageidaujamos reakcijos)

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją gali būti teikiamas šiais būdais:

- tiesiogiai užpildant pranešimo formą internetu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist>
- užpildant Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją formą, kuri skelbiama <https://vvkt.lrv.lt/lt>, ir atsiunčiant elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

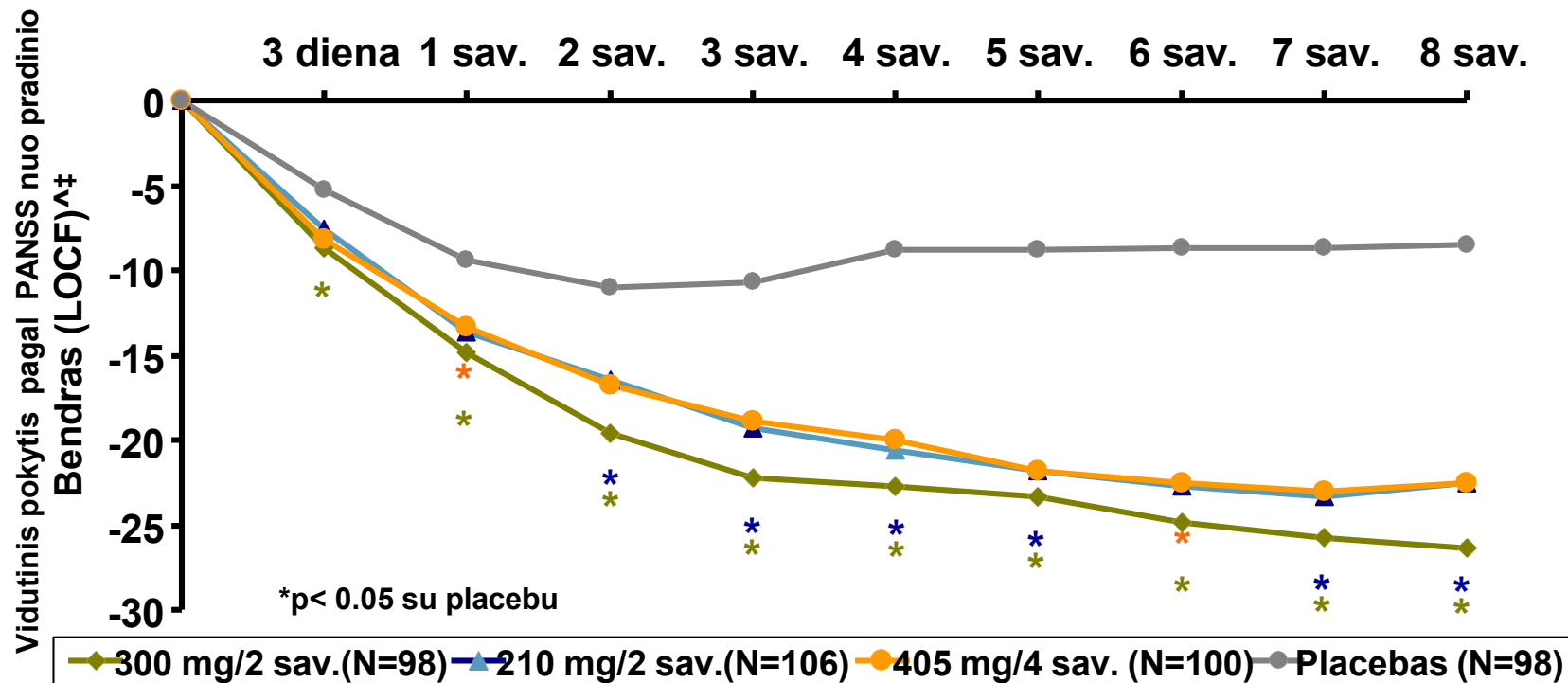
Naujos gydymo galimybės pristatymas

ZYPADHERA yra indikuotina palaikomajam suaugusiųjų žmonių šizofrenijos, kurios ūmi fazė buvo pakankamai stabilizuota geriamu olanzapinu, gydymui

- Olanzapinas yra pailginto veikimo injekcinė forma
- Skiriama kas 2 ar 4 savaites pasirinktinai
- Papildomas gydymas geriamu olanzapinu nereikalingas
- Saugumas panašus į geriamo olanzapino, išskyrus poinjekcinį sindromą
- Veiksmingumas 8 savaitių gydymo laikotarpiu patvirtintas ūmios fazės su simptominiiais pacientais tyrimo rezultatais
- Efektyvumas, gydant 24 savaites, panašus į geriamo olanzapino

Visą informaciją apie vaisto skyrimą ir saugumą rasite ZYPADHERA preparato charakteristikų santraukoje

Vidutinis pokytis pagal PANSS bendrą balą, gydant šizofrenija sergančius ZypAdhera ar placebo

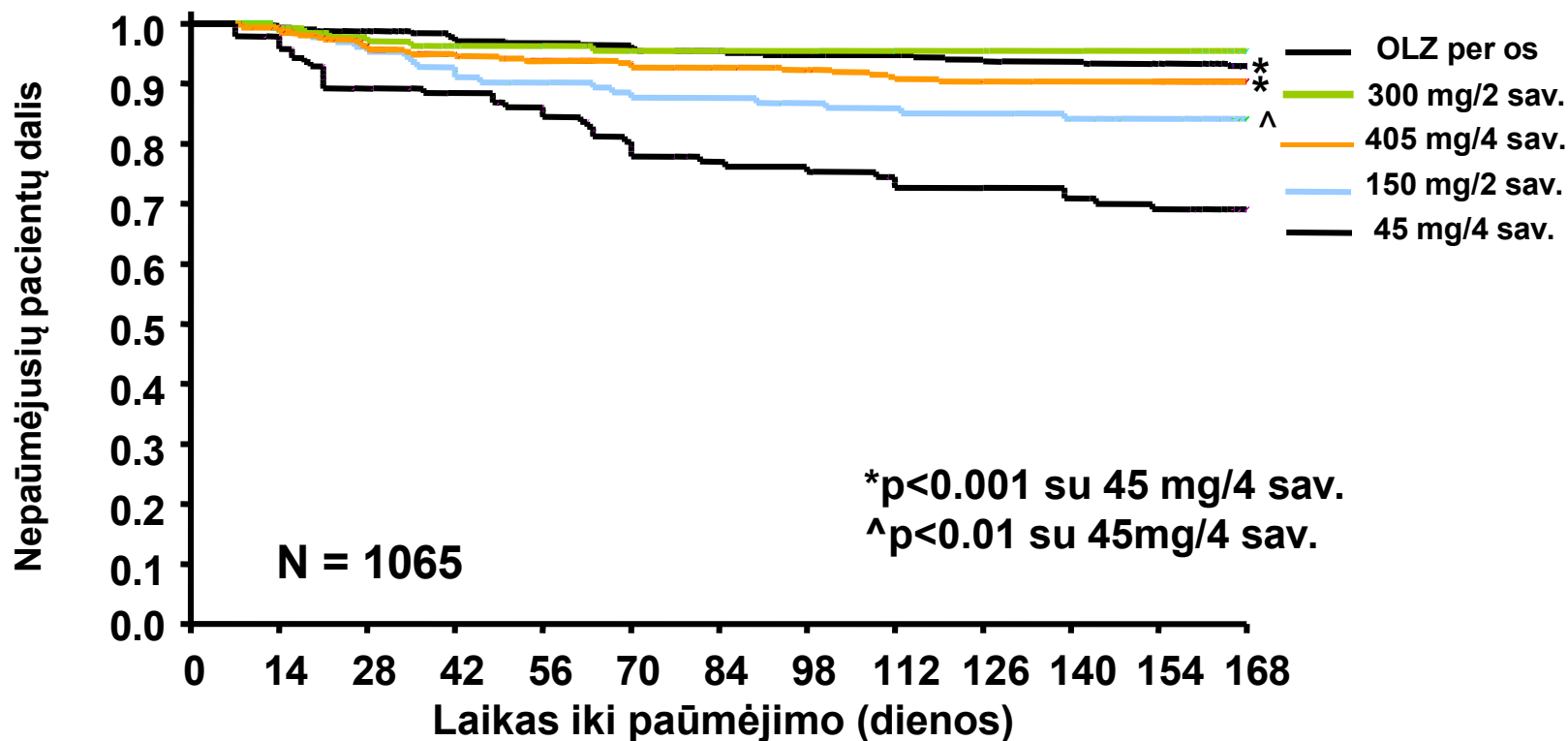


Papildomas gydymas geriamais priešpsichoziniais vaistais nebuvo leidžiamas bet kuriuo tyrimo laikotarpiu

[†]Pirminis vertinimas: vidutinis sumažėjimas nuo bazinio iki galinio rezultato (8 sav.) pagal PANSS;
Antrinio efektyvumo vertinimas: 3 dieną nustatytas ženklus skirtumas, skiriant 2 dozes, o 7 dieną - skiriant 3 dozes.

‡LOCF = Last Observation Carried Forward

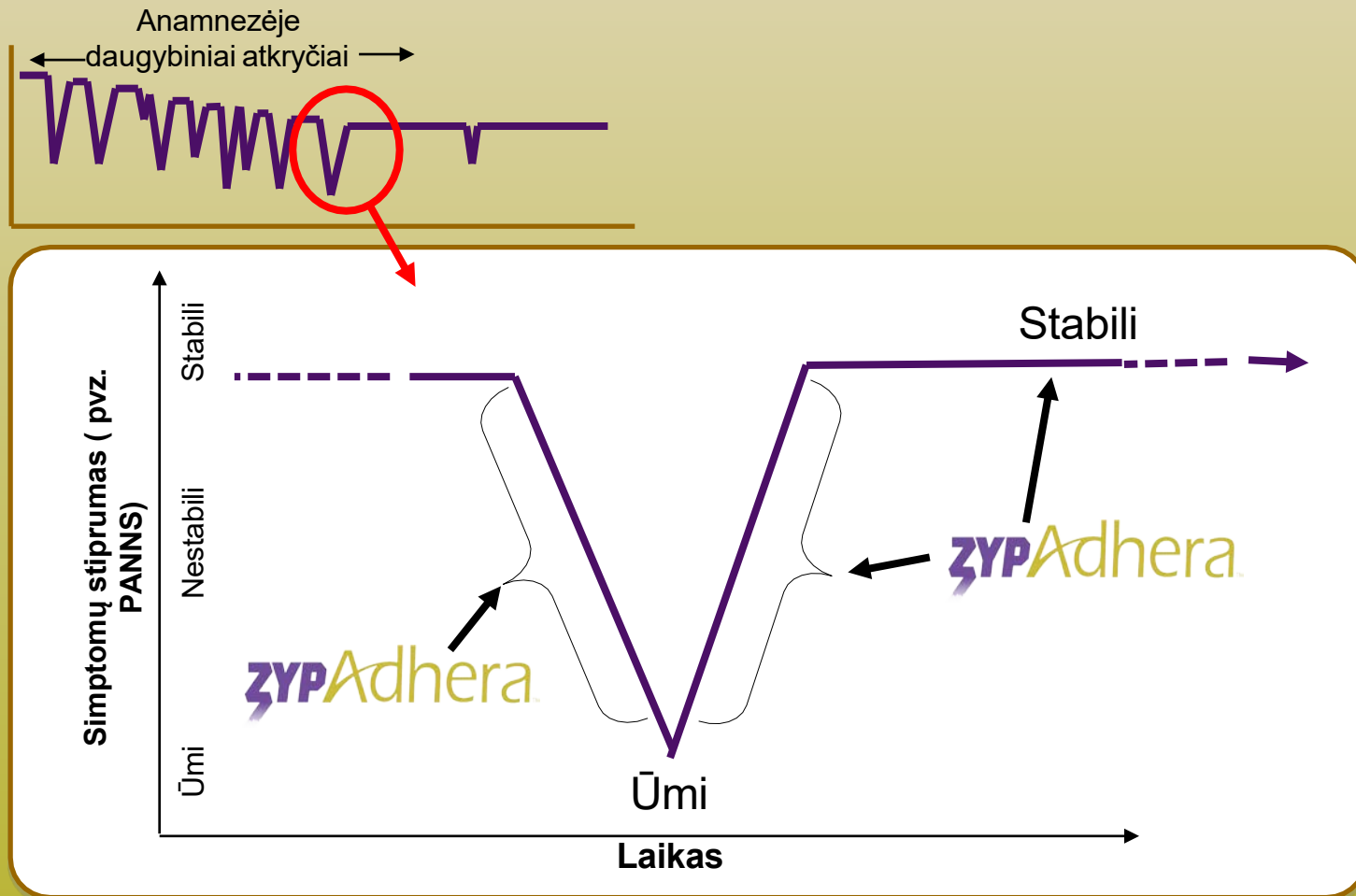
Laikas iki paūmėjimo‡, gydant ZYPADHERA ir olanzapinu per os per 24 savaites



Papildomas gydymas geriamais priešpsichoziniais vaistais nebuvo leidžiamas bet kuriuo tyrimo laikotarpiu

‡ Paūmėjimas buvo apibrėžtas kaip pozityvių simptomų sustiprėjimas arba hospitalizacija dėl pozityvių simptomų

ZYPADHERA potencialas



Apibendrinimas: gydymo ZYPADHERA nauda

- Stebėtas efektyvumas ūmios fazės simptominiams pacientams 8 savaitių laikotarpiu
- Per 24 palaikomojo gydymo savaites stebėtas veiksmingumas buvo panašus kaip olanzapino per os
- Nėra reikalavimo skirti papildomą gydymą peroraliniais priešpsichoziniais vaistais
- Galima pasirinktinai skirti kas 2 ir 4 savaites

ZYPADHERA ir Zyprexa IM raumenis

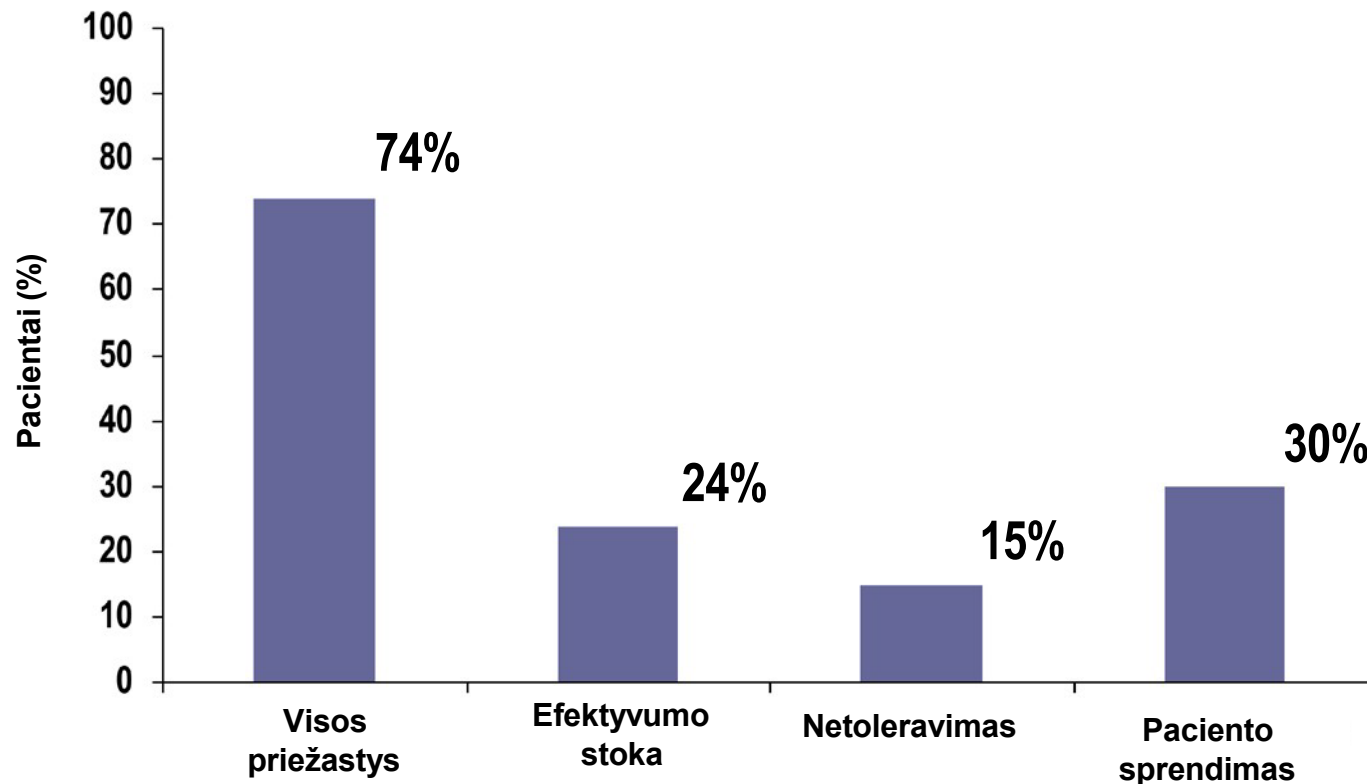
Nors į abiejų formų sudėtį olanzapinas įeina kaip aktyvus ingredientas, ir abi formos injekuojamos į raumenis, tačiau jų indikacijos yra skirtingos

Kategorija	ZYPADHERA	Zyprexa IM
Indikacija	Palaikomasis suaugusių žmonių šizofrenijos, kurios ūmi fazė buvo pakankamai stabilizuota gydant geriamu olanzapinu, gydymas	Ažitacija susijusi su šizofrenija ar bipolinio sutrikimo manija
Bendrinis pavadinimas	Olanzapino milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai	Injekcinis olanzapinas
Formuluotė	Olanzapino pamoato suspensija	olanzapino tirpalas
Injekcijos būdas	Į raumenis, tik į sėdmens raumenį	Į raumenis
Dozės	150 mg/2sav., 210 mg/2 sav., 405 mg/ 4sav., 300 mg/2sav.	2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg
Buteliuko dangtelio atžymos	Rūdžių spalvos (210mg), gelsvai žalios (300mg), mėlynos(405mg)	purpurinė
Praskiedimas	Specialus tirpiklis kartono pakelyje	Su steriliu vandeniu injekcijoms
Medikamento išvaizda švirkšte	Nepermatomos geltonos spalvos	Skaidrus geltonas

Zyprexa pailginto atpalaidavimo injekcinės suspensijos naudos ir rizikos įvertinimas

Nauda	Rizika
■ Įrodytas efektyvumas šizofrenijai ■ Nereikia peroralinės suplementacijos ■ Lankstus dozavimas kas 2 ar 4 savaites	■ Nepageidaujamos reakcijos panašios kaip gydant Zyprexa per os, išskyrus poinjekcinį sindromą ■ Poinjekcinio sindromo reiškiniai ■ Reikalingas stebėjimo periodas ir atsargumo priemonės
Įvertinkite bendrą saugumo profilį ir galimą naudą, kurią gautų šizofrenija sergantys pacientai ir kuriems reikalingas gydymas ilgo veikimo injekcijomis	

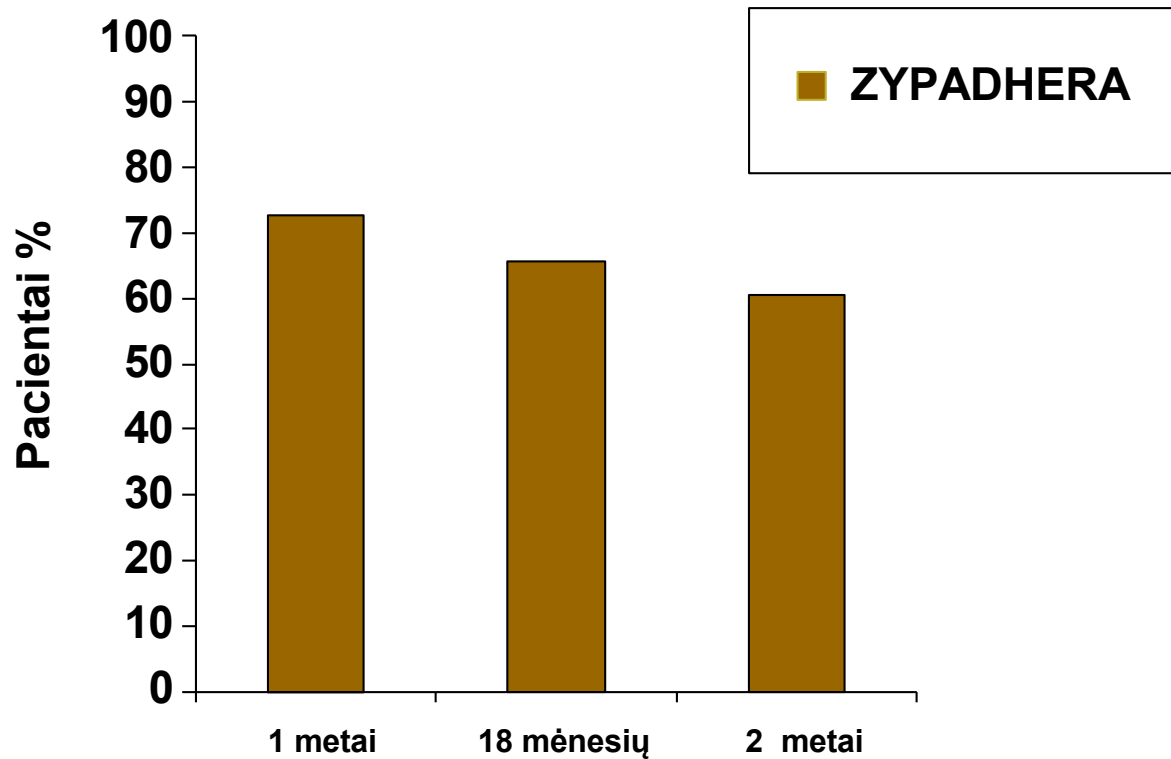
Šizofrenija sergančių pacientų dalyvavimo klinikiniam CATIE tyrime nutraukimo priežastys per 18 mėnesių



CATIE=Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness.

1. Adapted from: Lieberman JA, et al. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-1223.

66% pacientų tęsė gydymą ZYPADHERA 18 mėnesių



ZYPADHERA skyrimo apsvarstymas

Kaip tinkamai ir efektyviai apsvarstyti bei įgyvendinti saugumo reikalavimus, kad ZYPADHERA nauda būtų maksimaliai išnaudojama pacientų labui

ZYPADHERA
nauda

Saugumo profilis ir
rizikos valdymas



Tyrimas

- ✓ Per 12 mėnesių po šio apmokymo Jūs gausite kvietimą dalyvauti internetiniame tyrime apie ZYPADHERA.
- ✓ **Šis tyrimas yra susitarimo, apsprendžiančio produkto rinkodaros teisės sąlygas, dalis.** Šį tyrimą vykdys trečios šalies organizacija “United BioSource Corporation” (UBC), kad įvertintų saugumo informaciją, kurią šiandien išklausėte.
- ✓ Kad galėtume išsiųsti Jums pakvietimą dalyvauti tyrime, mums reikia Jūsų elektroninio pašto adreso. Užtikriname Jūsų kontaktinės informacijos ir Jūsų individualių atsakymų griežtą konfidencialumą. Bus raportuojami tik bendri rezultatai.
- ✓ Jūs gali paprašyti suteikti tam tikrą darbinę informaciją. Šią informaciją naudos UBC, kuri yra [Safe Harbor](#) sertifikuota kompanija. Jūsų informacija gali būti išsiųsta už šalies ribų. Ši informacija reikalinga UBC, kad išsiųsti Jums pakvietimą dalyvauti tyrime, susisiekti su Jumis, jei kiltų kokių klausimų ar pasitikslinti dėl teisinių reikalavimų. Jūsų vardas ir gydymo įstaigos pavadinimas nebus panaudotas jokiame raporte ir bus ištrintas iš sistemos, kai tik bus nebereikalingas. UBC privatumo politiką ir Safe Harbor politiką galite rasti čia : <http://www.unitedbiosource.com/privacy.aspx>.