

ОБУЧИТЕЛЕН МАТЕРИАЛ ЗА
МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ

ZYPADHERA (оланзапин)

прах и разтворител за инжекционна суспензия
с удължено освобождаване

BG_002_EduMat_2024_02_V1



CHEPLA
PHARM

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

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 постинжекционният 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 (за дадена маса/обем или в %) (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/ биполарна 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 / 2 седмици; 210 mg / 2 седмици; 405 mg / 4 седмици; 300 mg / 2 седмици	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 дозата между ZYPADHERA и перорален Оланзапин

Доза на перорален Оланзапин	Препоръчителна начална доза на ZYPADHERA ¹		Препоръчителна поддържаща доза след 2 месеца лечение със ZYPADHERA	
	ZYPADHERA всеки 2 седмици ¹	ZYPADHERA всеки 4 седмици ¹	ZYPADHERA всеки 2 седмици	ZYPADHERA всеки 4 седмици
10 mg/дневно	210 mg	405 mg	150 mg	300 mg
15 mg/дневно	300 mg	-	210 mg	405 mg
20 mg/дневно	300 mg	-	300 mg	-

”При вече стабилизирани пациенти чрез минимум тримесечен перорален прием на оланзапин ”¹

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

ИЗИСКВАНИЯ НА НЗОК ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С ШИЗОФРЕНИЯ В ИЗВЪНБОЛНИЧНАТА ПОМОЩ

- I. РЕД ЗА ЗАВЕРЯВАНЕ НА ПРОТОКОЛИТЕ ¹
- I.3. Протоколи за започване на лечение с атипични депо антипсихотици*
- Е. Критерии за започване на лечение с атипичен депо антипсихотик (задължителен е един от критериите 1 или 2 и поне един от останалите, за *Olanzapine* – задължителен е и критерий 6)

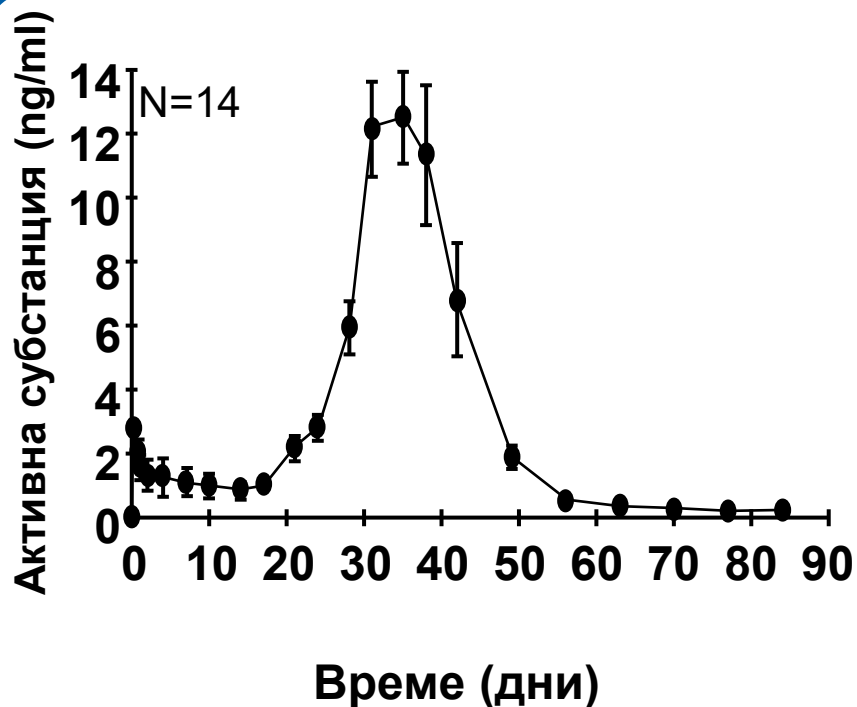
* При приложението на Оланзапин, прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване, се съблюдават изискванията, съобразно наложените на държавите-членки на ЕС условия по отношение на безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт (05/01/2009), което се удостоверява чрез подписа в приложение 1 на специалиста назначил лечението.

ИЗИСКВАНИЯ НА НЗОК ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С ШИЗОФРЕНИЯ В ИЗВЪНБОЛНИЧНАТА ПОМОЩ

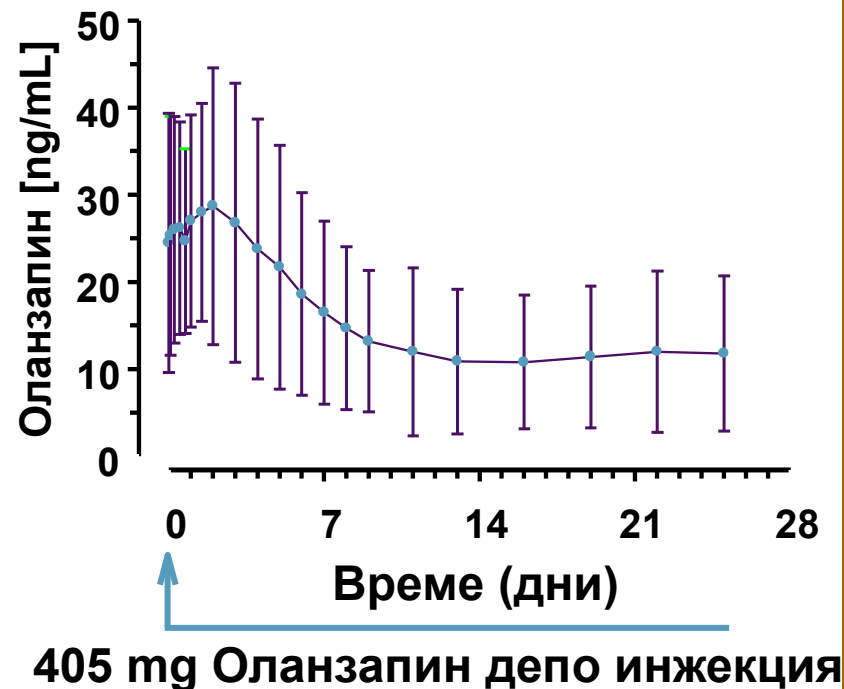
- Е. Критерии за започване на лечение с атипичен депо антипсихотик (задължителен е един от критериите 1 или 2 и поне един от останалите, за *Olanzapine* – задължителен е и критерий 6)¹:
 1. Несигурно приемане на перорални форми или несътрудничество на пациента при перорална терапия
 2. Некритично отношение на пациента към болестта
 3. Персистиране на екстрапирамидни странични явления, въпреки прилагането на коректори
 4. Други странични явления, свързани с прилагането на конвенционален/ атипичен антипсихотик
 5. Риск от възникване на късна дискинезия
 6. При вече стабилизирани пациенти чрез минимум тримесечен перорален прием на оланзапин

Средни плазмени концентрации за единична инжекция *Risperdal Consta* и *Zypadhera*

Risperdal Consta 25 mg ^{1,2}



Zypadhera 405 mg ³

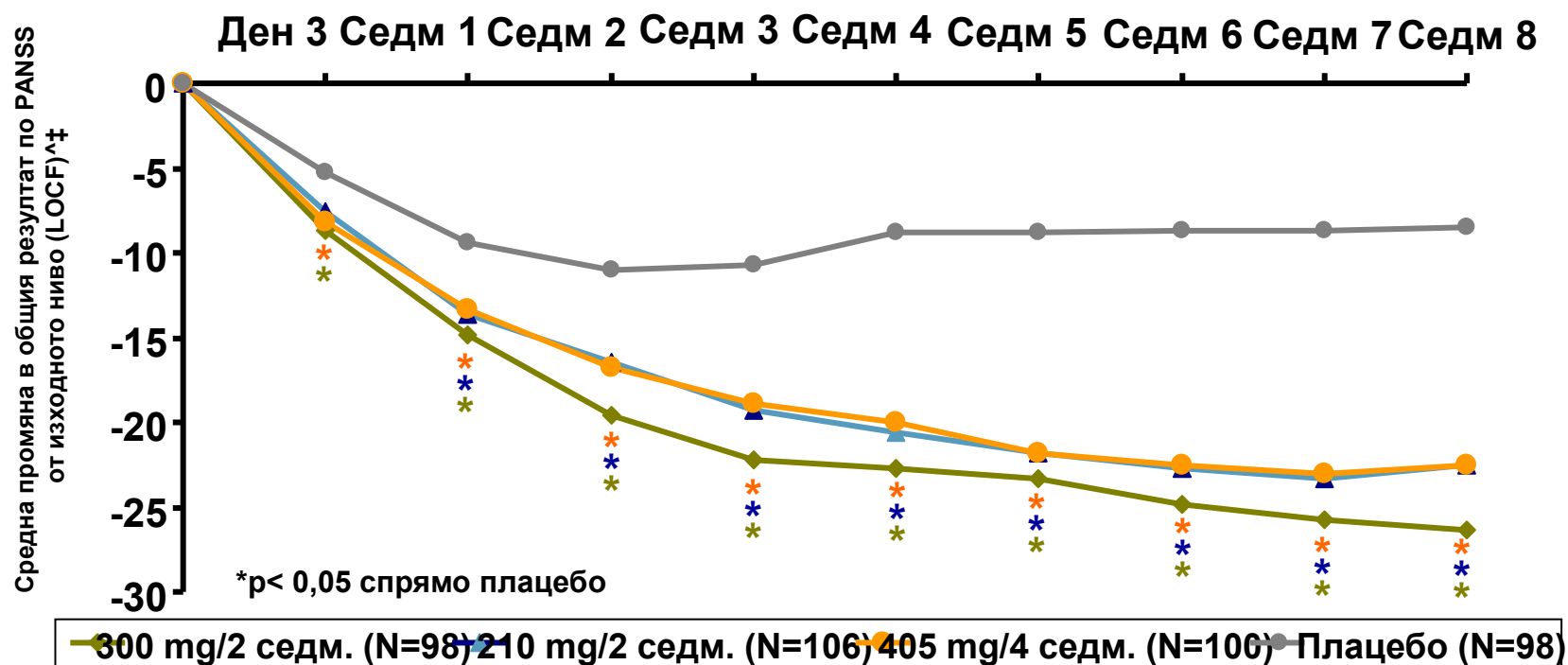


1. Gefvert et al. *Int. J. of Neuropsychopharmacology*. 2005;8:27-36

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

3. Уеб-сайт на FDA: <http://www.fda.gov>

Средни промени в общия резултат по PANSS (Скала за негативни и позитивни симптоми) при пациентите с шизофрения, които са лекувани с ZyrAdhera или плацебо

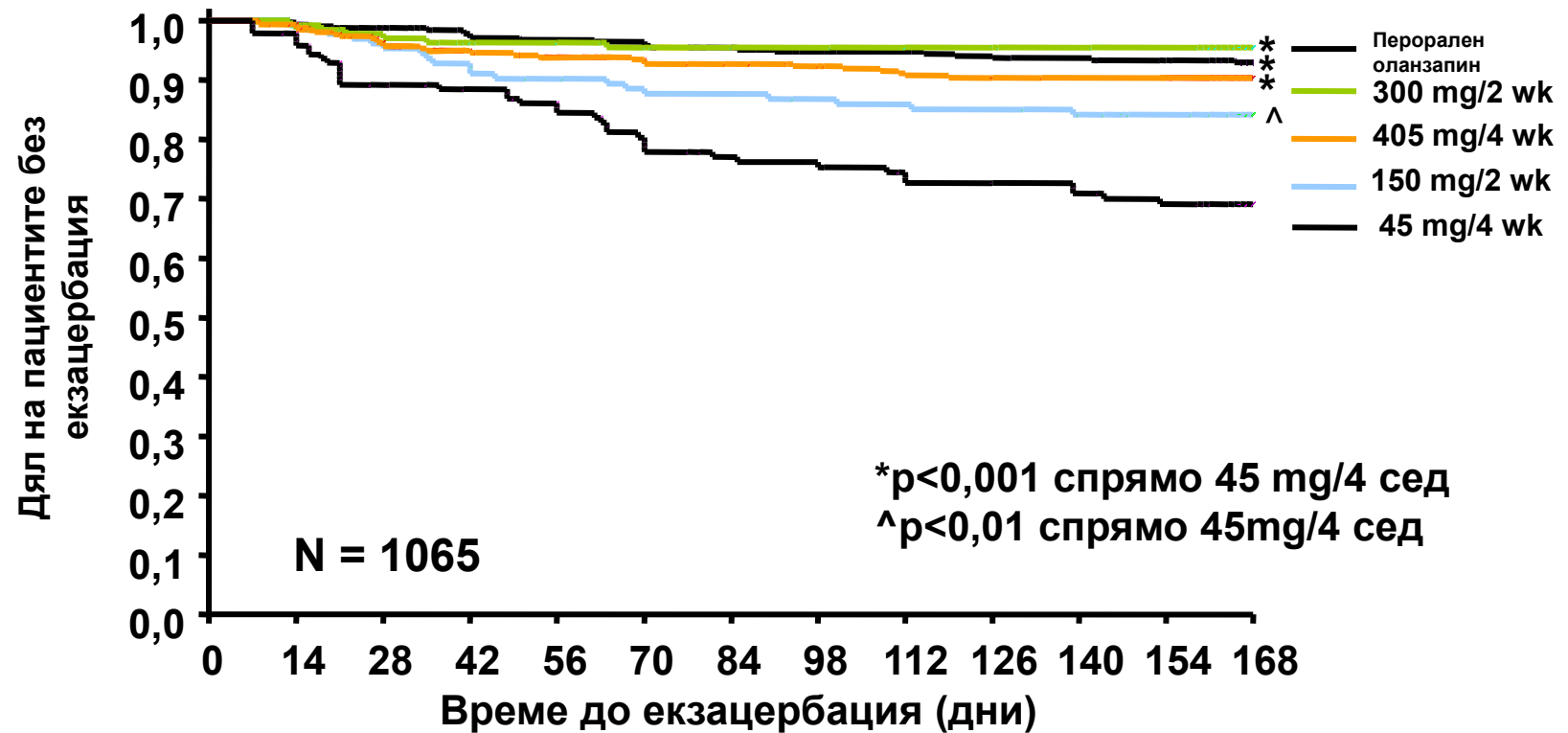


По време на проучването не се допуска добавяне на перорални антипсихотични продукти

[^]първична крайна цел: средно намаление по PANSS от изходното ниво до крайната точка (8 седмици)
 вторична оценка на ефикасността на 3-я ден сигнификантно за двете дозировки
 вторична оценка на ефикасността на 7-я ден сигнификантно за трите дозировки

[†]LOCF (Last Observation Carried Forward) = последно проведено наблюдение = статистически метод за анализ при недостатъчност на данните

Време до екзацербация† при лечение със ZYPADHERA и с перорален Оланзапин за период от 24 седмици



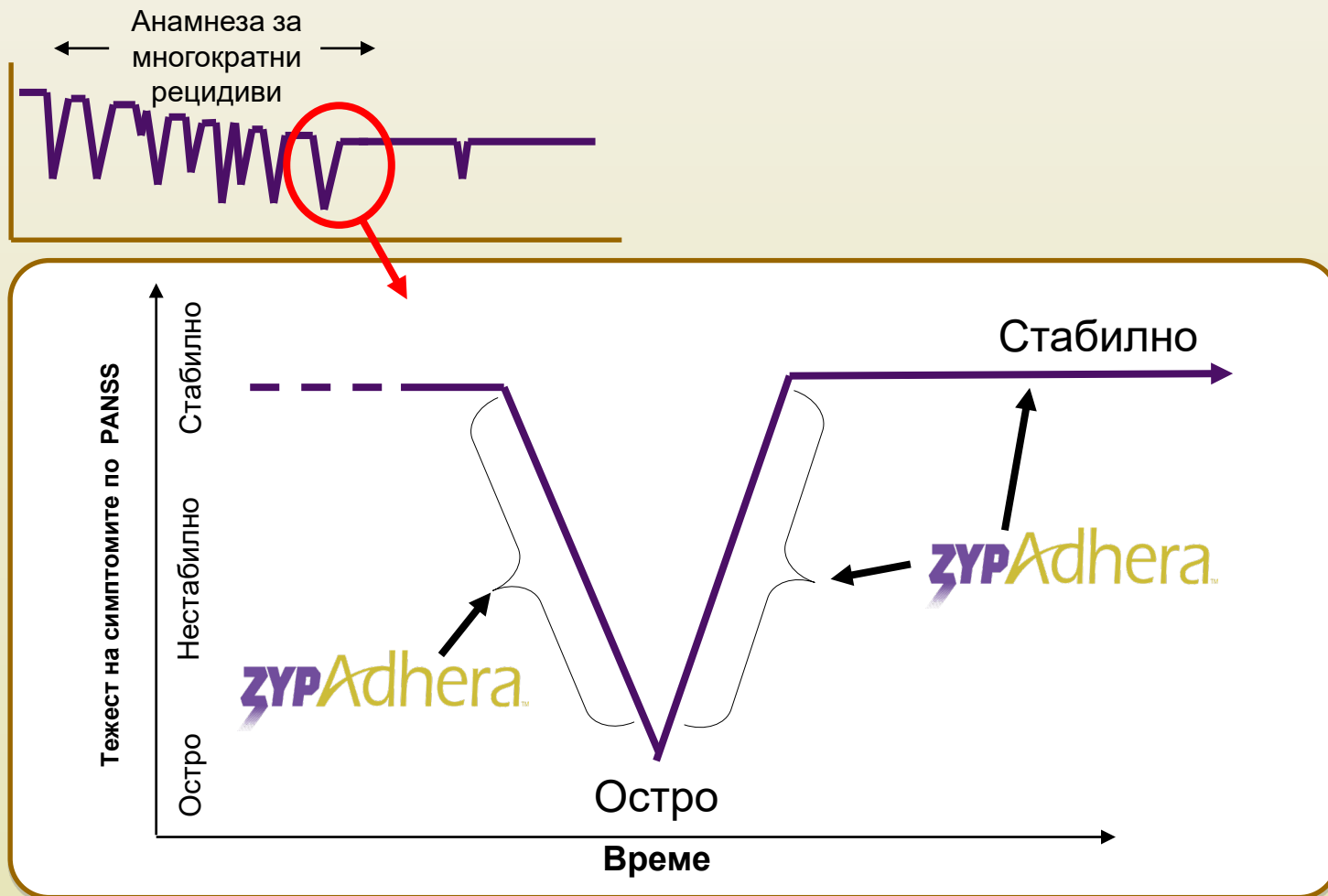
По време на проучването не се допуска добавяне на перорални антипсихотични продукти

† Екзацербацията е определена априорно като усилване на позитивните симптоми или хоспитализация, по повод на позитивна симптоматика

Резюме: Ползи от лечението със ZYPADHERA

- Ефикасност в течение на повече от 8 седмици - в проучване на пациенти с остра симптоматика
- Ефикасност, съизмерима с тази на пероралния оланзапин - при поддържащо лечение за период от 24 седмици
- Не е необходимо допълнително добавяне на друг перорален антипсихотичен продукт
- Възможности за прилагане на дозата през 2- или през 4-седмици

Пациенти, подходящи за лечение със ZYPADHERA



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

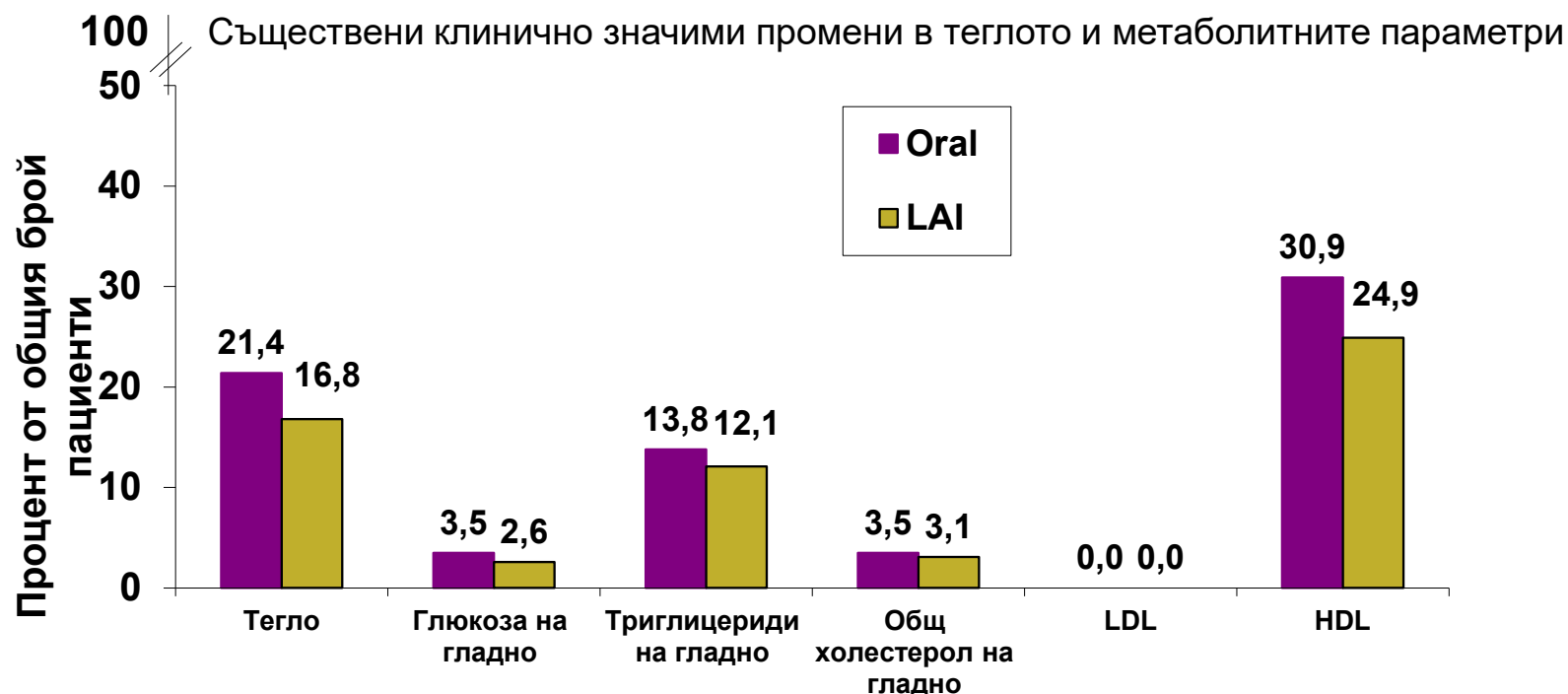
Нежелани събития, свързани с лечението (НССЛ) >1%

	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
Инфлуенца	2,0	2,8
Умора	2,0	2,2
Замаяност	1,3	2,8

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

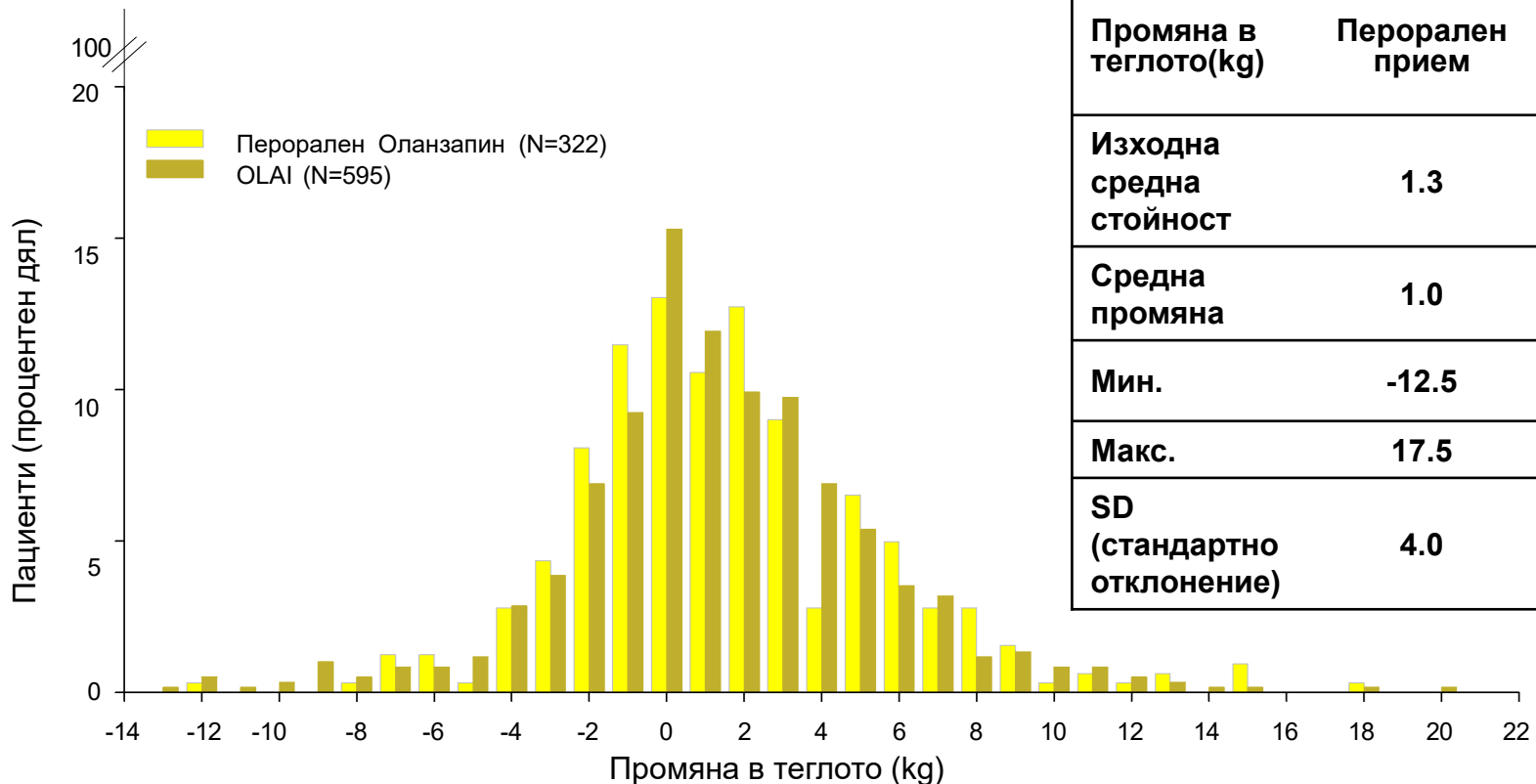
Сходен метаболитен профил на ZYPADHERA и пероралния Оланзапин при употреба над 24 седмици



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 след 24-седмична употреба на ZYPADHERA и на перорален Оланзапин



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 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
- Наддаване с $\geq 25\%$ от изходното телесно тегло при дългосрочна експозиция е много често
- **Теглото трябва да се проследява редовно**

■ **Хипергликемия и диабет**

- Хипергликемия и/или обостряне на съществуващ з. диабет, които понякога могат да доведат до кетоацидоза или кома, са съобщавани рядко, 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

■ **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

Указания за мониториране на пациенти, лекувани с антипсихотици

Подходящ мониторинг на тегло, глюкоза и липиди:

- Моля, проверете Вашите *национални* или утвърдени на *локално ниво* указания за мониториране на пациентите, лекувани с антипсихотици

Изисквания на НЗОК (Национална здравно-осигурителна каса) при провеждане на лечение на болни с шизофрения в доболничната 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 годишно
4. АСАТ, АЛАТ – веднъж годишно

Събития на постинжекционен синдром в пре-маркетингови клинични проучвания

В пре-маркетингови клинични проучвания на ZYPADHERA

- >2 000 пациенти получават ZYPADHERA
- >40 000 инжекции са приложени
- Събития на постинжекционен синдром са наблюдавани при 0,07% от инжекциите (1,4% 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?

Постинжекционен 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:
 - *Седация*, варираща по тежест от лека седация до кома (с продължителност до 12 часа) и/или
 - *Делир*, включващ объркване, дезориентация, възбуда, тревожност или друго когнитивно разстройство
 - 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%

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 (приблизително 20%)
- Повечето пациенти са хоспитализирани за допълнително наблюдение и/или лечение (приблизително 80%)
- 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 съдовата система
 - 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

След събитието на постинжекционен синдром

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

Предпазни мерки

При всяко инжектиране на ZYPADHERA -

Преди инжектиране:

- Установете, дали пациентът няма да пътува сам след инжектирането

След инжектиране:

- Пациентите трябва да се наблюдават в лечебно 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

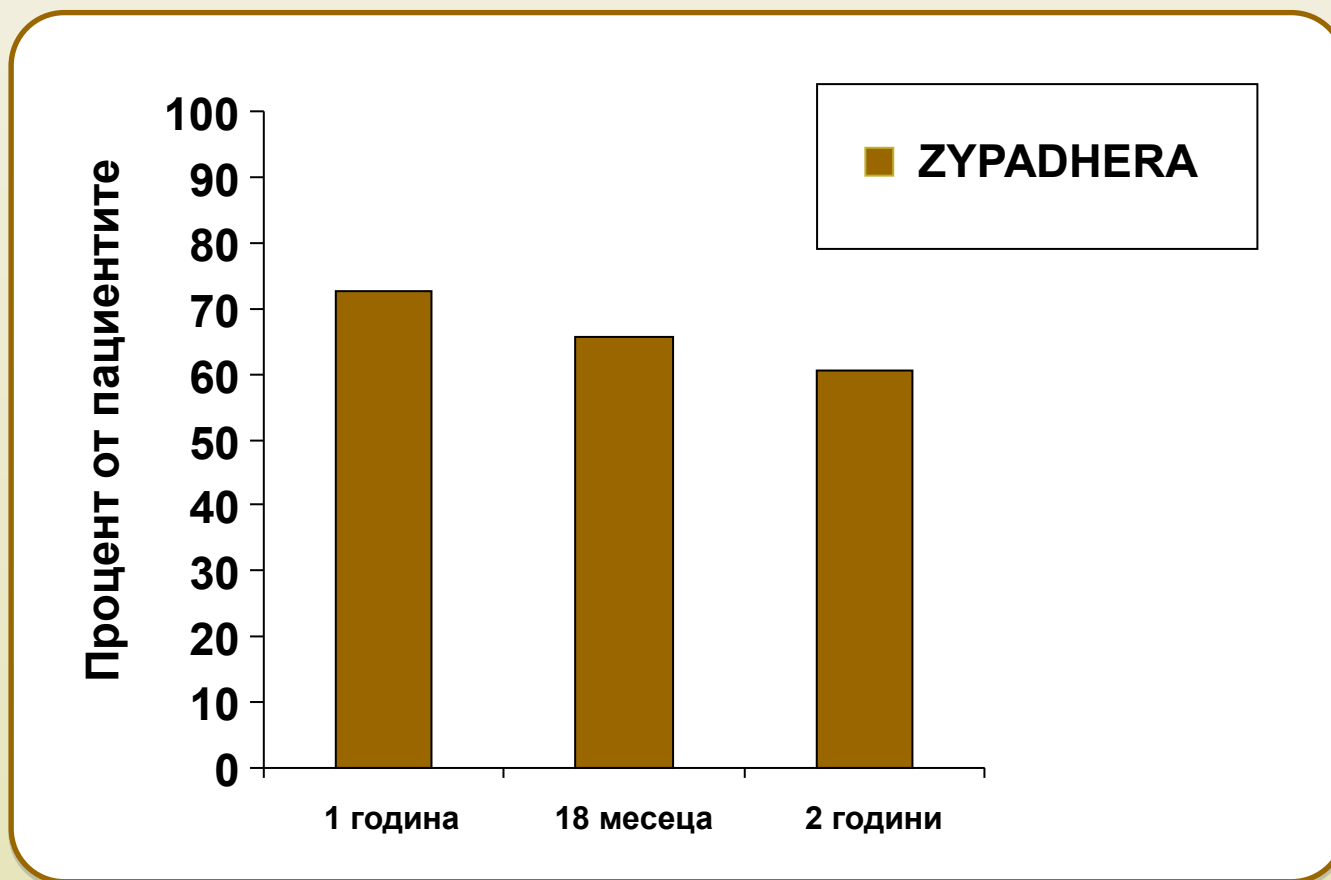
Преди напускане на лечебното заведение:

- Убедете се, че пациентът е буден, ориентиран и че липсват признаци или симптоми на постинжекционен синдром
- 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

66% от пациентите продължават 18 месеца лечението с ZYPADHERA



Преценка полза/риск за Zyprexa ИУО

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
Претегляне на общия профил на безопасност в сравнение с потенциалните ползи при пациенти с шизофрения, които имат нужда от инжекции с удължено освобождаване	

Призив за съобщаване на нежелани лекарствени реакции

Бихме искали да напомним, че медицинските специалисти са задължени според Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) да съобщават незабавно на Притежателя на разрешението за употреба или на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) за всяка подозирана сериозна нежелана лекарствена реакция и да предоставят при поискване допълнителна информация от проследяването на случая.

Представител на ПРУ

Медитрайл Интернешънълс ЕООД
бул. „Цариградско шосе“ № 119А
1784 гр. София, България
тел: +359 892 290 915
e-mail: safety@medtr-bg.com

Или

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

ул. Дамян Груев № 8
1303, гр. София
Р. България
тел.: +359 2 8903 417
факс: +359 2 8903 434
e-mail: bda@bda.bg

Формуляр за съобщаване на нежелани лекарствени реакции от медицински специалисти

Съобщавайте нежеланите реакции на Изпълнителна агенция по лекарствата:

тел.: ☎ +359 2 8903417

e-mail: bda@bda.bg



Онлайн: [🔗](#) Формуляр за съобщаване на нежелани лекарствени реакции от медицински специалисти