



# ZYPADHERA

Olanzapina pamoato monoidrato  
Polvere e solvente per sospensione iniettabile a  
Rilascio prolungato

Data di approvazione AIFA  
27-08-2025

IT\_004\_EduMat\_2025\_08\_V2



**CHEPLA  
PHARM**

## **INDICAZIONI E RACCOMANDAZIONI PER L'USO SICURO ED EFFICACE DI ZYPADHERA**

- ✓ **CARATTERISTICHE E INDICAZIONI TERAPEUTICHE DI ZYPADHERA**
  - ✓ **INFORMAZIONI CLINICHE SU ZYPADHERA**
- ✓ **ISTRUZIONI RELATIVE ALLE DUE FORMULAZIONI INTRAMUSCOLARI DI OLANZAPINA**
- ✓ **DESCRIZIONE DELLA CORRETTA TECNICA PER LA RICOSTITUZIONE E LA SOMMINISTRAZIONE DI ZYPADHERA**
- ✓ **DESCRIZIONE E GESTIONE DELLA SINDROME SUCCESSIVA ALL'INIEZIONE E RELATIVE RACCOMANDAZIONI**
- ✓ **RACCOMANDAZIONI AD UN MONITORAGGIO DEI PAZIENTI PER QUANTO CONCERNE I VALORI DEL GLUCOSIO, DEI LIPIDI E DEL PESO**

# ZYPADHERA

- **Soluzione iniettabile solo per via intramuscolare profonda di olanzapina in regione glutea**
  - Non iniettare nel deltoide
- **Somministrazione una volta ogni 2 o 4 settimane**
  - Praticamente insolubile in acqua
  - Si dissolve lentamente nella sede di somministrazione
- **Flaconcini disponibili in 3 diversi dosaggi (210 mg, 300 mg, 405 mg)**
  - Concentrazione fissa della sospensione dopo la ricostituzione: 150mg/ml



# ZYPADHERA e Zyprexa IM

*I due farmaci hanno lo stesso principio attivo (olanzapina) e la stessa via di somministrazione, ma indicazioni, modalità di ricostituzione, tempi di somministrazione e precauzioni d'uso diverse.*

Categoria	ZYPADHERA	Zyprexa IM
Indicazione	Trattamento di mantenimento di pazienti adulti con schizofrenia sufficientemente stabilizzati durante un trattamento acuto con olanzapina orale	agitazione associata a schizofrenia/mania bipolare
Nome generico	olanzapina pamoato monoidrato polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato	olanzapina iniettabile
Formulazione	sospensione di olanzapina pamoato monoidrato	soluzione di olanzapina
Tecnica di iniezione	IM, soltanto tramite iniezione profonda nel gluteo	IM
Dosi	210 mg ogni 2 settimane, 405 mg ogni 4 sett., 300 mg ogni 2– 4 settimane	10 mg
Colore della fiala e della confezione	terracotta (210 mg), verde chiaro (300 mg), blu (405 mg)	porpora
Ricostituzione	solo con lo speciale solvente all'interno della confezione seguendo una specifica tecnica di ricostituzione	con acqua sterile per soluzioni iniettabili
Aspetto del farmaco nella siringa	giallo opaco	giallo chiaro

Nella prescrizione, i medici devono attenersi al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

## Alcune reazioni avverse ed esami di laboratorio osservati a seguito di segnalazioni spontanee e durante gli studi clinici di ZYPADHERA (Per i dati completi fare riferimento al RCP del prodotto)

<b>Reazioni Avverse</b>	<b>Molto comune (≥ 10 %)</b>	<b>Comune (≥ 1 % e &lt; 10 %)</b>
Eosinofilia		X
Aumento del peso	X	
Aumentati livelli di colesterolo, di glucosio, di trigliceridi/Glicosuria/Aumento dell'appetito		X
Sonnolenza	X	
Capogiro/Acatisia/Parkinsonismo/Discinesia		X
Ipotensione ortostatica	X	
Lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti la stipsi e la secchezza della bocca		X
Aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasiepatiche (ALT, AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento		X
Eruzione cutanea		X
Astenia/Affaticamento/Edema		X
Aumentati livelli di prolattinemia	X	
Disfunzione erettile nei maschi; Diminuzione della libido nei maschi e nelle femmine	X	

# Descrizione della sindrome successiva all'iniezione

## **Conosciuta anche come sindrome da sedazione/delirium successiva all'iniezione**

- Associata ad elevate concentrazioni plasmatiche di olanzapina
- Si caratterizza con molti sintomi compatibili con un sovradosaggio di olanzapina orale
- Nella maggior parte dei pazienti sono insorti i seguenti sintomi:
  - *Sedazione*, con una gravità variabile da leggera fino al coma (12 ore di durata) e/o
  - *Delirium*, con confusione mentale, disorientamento, agitazione, ansia ed altri sintomi di compromissione della sfera cognitiva
  - Si sono osservati anche sintomi extrapiramidali, disartria, atassia, comportamento aggressivo, capogiro, debolezza, ipertensione e convulsioni.
- Tipicamente inizia con sintomi più lievi, che progrediscono per gravità e/o numero
- Può manifestarsi in modo simile ad una intossicazione da alcol

Insorgenza dei sintomi	Pazienti
<60 minuti	~80%
1 - 3 ore	~ 20%
>3 ore	<5% (un caso)

# Sindrome successiva all'iniezione negli studi clinici pre-marketing

## Negli studi clinici pre-marketing su ZYPADHERA:

- >2.000 pazienti sono stati trattati con ZYPADHERA
- Sono state somministrate >50.000 iniezioni
- La sindrome successiva all'iniezione si è verificata nello 0,07% delle iniezioni (circa il 2% dei pazienti)
  - In una clinica con 60 pazienti a cui viene somministrata una iniezione ogni 2 settimane, un'incidenza dello 0,07% equivale a 1 evento/anno.
  - I pazienti devono essere informati di questo rischio potenziale e della necessità di essere tenuti in osservazione per 3 ore in una struttura sanitaria ogni volta che viene somministrato ZYPADHERA.

# Manifestazioni cliniche della sindrome successiva all'iniezione\*

Gruppi di sintomi (Primi 30 casi identificati nei clinical trials premarketing come Post Injection Syndrome - PSI)	Insorti inizialmente %	Verificatisi in qualsiasi momento % **
<b>Sedazione</b> (sonnolenza, sedazione, incoscienza)	40	87
<b>Delirium</b> (combinato)	47	97
Disturbi del linguaggio (disartria)	23	70
Disturbi motori (atassia)	23	40
Disturbi cognitivi (confusione mentale, disorientamento)	27	57
EPS, acatisia, tensione o crampi agli arti	10	23
Agitazione, aggressività, irritabilità, ansia, irrequietezza <sup>a</sup>	7	30
Malessere generale (debolezza, capogiri, sentirsi male )	63	67
Ipertensione	3	7
Possibili crisi epilettiche/convulsioni	0	7

Abbreviazioni: EPS = sintomi extrapiramidali

<sup>a</sup> L'irrequietezza può anche essere una manifestazione dei EPS (acatisia)

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

\*\*Il sintomo si è potuto presentare in qualsiasi momento durante l'evento di PIS (all'inizio, durante o alla fine).

# Possibili cause o meccanismi della sindrome successiva all'iniezione e raccomandazioni

## ■ Possibili cause o meccanismi della sindrome successiva all'iniezione

- Maggiore solubilità di ZYPADHERA nel sangue che nel muscolo
- Contatto con un ingente volume di sangue che determina un “rilascio più rapido” di una parte della dose, forse dovuto a
  - Parziale iniezione nel tessuto vascolare
  - Lesione vascolare significativa durante l'iniezione intramuscolare (taglio o puntura)
  - Forte sanguinamento nella sede di iniezione

## ■ Raccomandazioni

- Il rischio di sindrome successiva all'iniezione è presente per ogni somministrazione di ZYPADHERA
- **È essenziale una corretta tecnica per la ricostituzione e la somministrazione di ZYPADHERA. Le relative istruzioni, alle quali gli operatori sanitari dovranno attenersi scrupolosamente, sono disponibili nel RCP e, anche, come inserto nel Foglio Illustrativo (staccabile tramite linea di perforazione).**
- La somministrazione deve essere effettuata solo per via intramuscolare profonda nel gluteo. Non iniettare per via endovenosa, sottocutanea o nel deltoide. Aspirare con l'ago prima di iniettare il farmaco, per accertare l'assenza di sangue nella siringa. Non massaggiare la sede di iniezione.

# Gestione clinica degli eventi di sindrome successiva all'iniezione e trattamento antipsicotico successivo

## Gestione degli eventi di sindrome successiva all'iniezione

- Trattamento sintomatico
- Attenta supervisione medica e monitoraggio fino alla risoluzione dei sintomi
- Se per la gestione delle reazioni avverse successive all'iniezione è necessaria la somministrazione di benzodiazepine per via parenterale, si raccomanda un'attenta valutazione dello stato clinico relativamente al rischio di eccessiva sedazione e depressione cardiorespiratoria

## Dopo un evento di sindrome successiva all'iniezione

- Se si continua il trattamento con ZYPADHERA
  - L'iniezione successiva può essere eseguita come previsto dallo schema terapeutico originario o anche prima, se clinicamente indicato per la riacutizzazione dei sintomi
  - È possibile prendere in considerazione una temporanea supplementazione orale
- Se il trattamento con ZYPADHERA viene interrotto
  - Gli effetti del trattamento con ZYPADHERA proseguiranno per un certo periodo di tempo dopo l'interruzione (l'emivita è di circa 30 giorni). La lenta dissoluzione del sale di olanzapina pamoato determina un rilascio lento e continuo di olanzapina che si esaurisce all'incirca dopo 6-8 mesi dall'ultima iniezione
  - Se clinicamente indicato, è possibile iniziare il trattamento con un farmaco alternativo

# Raccomandazioni

## Ad ogni iniezione di ZYPADHERA

### Dopo l'iniezione:

- I pazienti devono essere tenuti in osservazione nella struttura sanitaria da parte di personale qualificato **per almeno 3 ore**.
  - **Il paziente deve restare in un posto in cui può essere visto e/o sentito dal personale.**
  - Si raccomandano controlli almeno ogni ora per verificare l'eventuale comparsa di segni della sindrome successiva all'iniezione.

### Prima di lasciare la struttura sanitaria:

- Assicurarsi che il paziente sia vigile, orientato e privo di qualsiasi segno o sintomo disindrome successiva all'iniezione.
  - Nel caso ci sia il sospetto di un sovradosaggio, il monitoraggio e una stretta supervisione medica devono continuare fino alla completa risoluzione dei sintomi.
  - **Il periodo di osservazione di 3 ore deve essere esteso in misura clinicamente appropriata per quei pazienti che presentano segni o sintomi compatibili con un sovradosaggio di olanzapina.**
- I pazienti devono essere avvisati di stare attenti per tutto il giorno alla possibile insorgenza dei sintomi della sindrome successiva all'iniezione e di essere in grado di ottenere assistenza, se necessario.

### Dopo aver lasciato la struttura sanitaria:

- **I pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari per tutto il giorno.**

# Condizioni mediche e risoluzione dei sintomi (nel corso di studi clinici pre-marketing)\*

## Nei pazienti in cui si è presentata la sindrome successiva all'iniezione

- < Non sono stati rilevati cali della pressione arteriosa clinicamente significativi
- Non è stata rilevata depressione respiratoria
- In alcuni pazienti si è verificato un temporaneo stato di incoscienza (circa nel 20%)
- La maggior parte dei pazienti sono stati ricoverati per osservazioni e/o per ulteriori terapie (circa l'80%)
- Due pazienti sono stati intubati per prevenzione, dopo la somministrazione di benzodiazepine per via parenterale (non è stata rilevata depressione respiratoria)
- Sostanze o farmaci somministrati contemporaneamente non si sono evidenziati come fattori di rischio

## Risoluzione dei sintomi nei pazienti con sindrome successiva all'iniezione

- In tutti i pazienti la sintomatologia si è completamente risolta.
- La risoluzione completa dei sintomi si è verificata entro 24 - 72 ore dall'iniezione
- Circa il 70% dei pazienti ha continuato la terapia con ZYPADHERA

\* Holland C Detke, David P McDonnell, Elizabeth Brunner, Fangyi Zhao, Sebastian Sorsaburu, Victoria J Stefaniak and Sara A Corya. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases BMC Psychiatry 2010, 10:43

- Riassunto Caratteristiche di Prodotto

# Monitoraggio metabolico

## ■ **Peso**

- Rispetto al basale un aumento ponderale  $\geq 7\%$  è stato molto comune, un aumento ponderale  $\geq 15\%$  comune e un aumento ponderale  $\geq 25\%$  non comune, dopo trattamento a breve termine.
- Con l'esposizione a lungo termine (almeno 48 settimane) i pazienti il cui peso corporeo era aumentato di un valore  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  e  $\geq 25\%$  rispetto al basale sono stati molto comuni.
- **Il peso deve essere monitorato con regolarità, ad es. al basale, 4, 8 e 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina e, in seguito, con cadenza trimestrale.**

## ■ **Iperglicemia e diabete**

- Con frequenza non comune sono stati riferiti iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione del diabete, occasionalmente associato a chetoacidosi, o coma, compresi alcuni casi a esito fatale.
- **I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico, incluso ZYPADHERA, devono essere tenuti sotto controllo per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di iperglicemia e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per verificare il peggioramento del controllo glicemico.**
- **È consigliabile un adeguato monitoraggio clinico in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad es. misurazione della glicemia al basale, 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina e, in seguito, con cadenza annuale.**

## ■ **Alterazioni lipidiche**

- Nei pazienti trattati con olanzapina sono state osservate alterazioni indesiderate dei lipidi.
- Tali alterazioni devono essere trattate in modo clinicamente adeguato, particolarmente nei pazienti dislipidemiche e nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di malattie causate dai lipidi.
- **I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico, incluso ZYPADHERA, devono essere monitorati con regolarità per verificare i valori lipidici in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici, ad es. al basale, 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con olanzapina e, in seguito, ogni 5 anni.**

## Variazioni associate ai dosaggi di ZYPADHERA

In uno studio di 24 settimane randomizzato, a doppio cieco e dosi fisse, in cui venivano messe a confronto tre dosi di ZYPADHERA in pazienti con schizofrenia, sono state osservate fra i diversi gruppi differenze statisticamente significative riguardo agli *outcome* di sicurezza sotto indicati.

	Dose di ZYPADHERA		
	150 mg/2 sett.	405 mg/4 sett.	300 mg/2 sett.
Peso (kg) <sup>†</sup>	0,67	0,89	1,70*
Prolattina (µg/L) <sup>†</sup>	-5,61	-2,76	3,57 <sup>^^</sup>
Trigliceridi a digiuno <sup>‡</sup>	6,5%	9,8%	24,5% <sup>^^</sup>

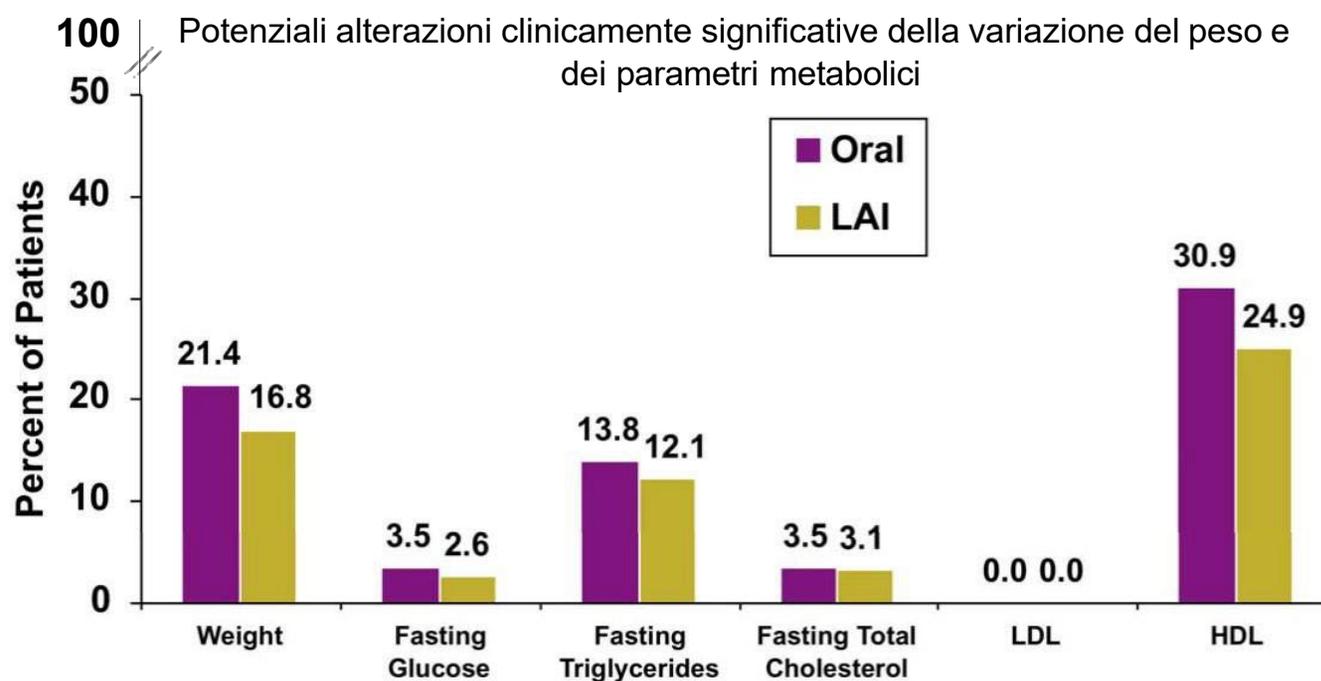
<sup>†</sup> variazione media

<sup>‡</sup> variazione da valori normali al basale a valori elevati in qualsiasi momento (%)

\*p<0.05 vs. 150 mg/2 sett. olz.pam.depot

<sup>^^</sup>p<0.05 vs. 405 mg/4 sett. olz.pam.depot

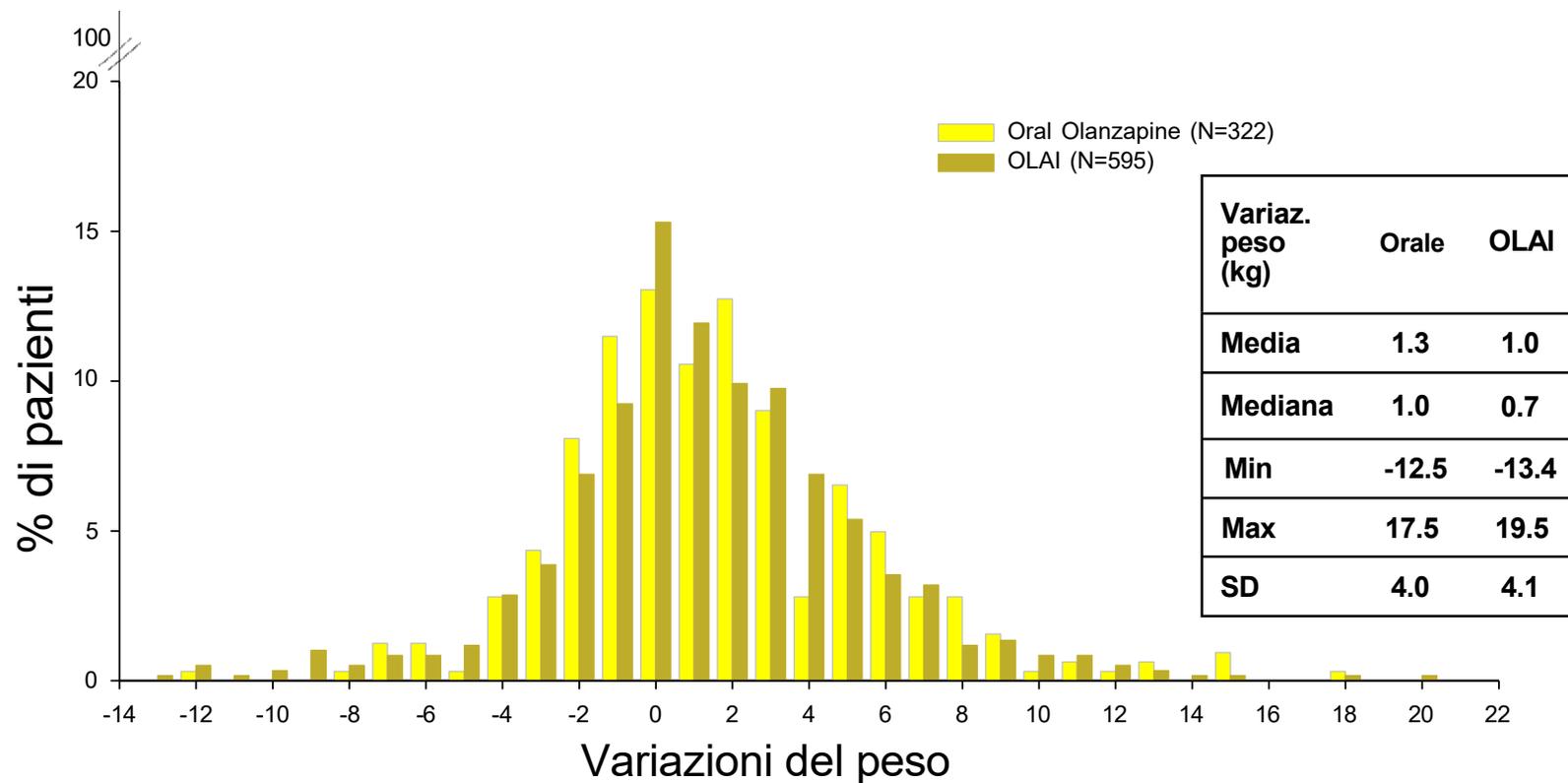
# Profilo metabolico simile di ZYPADHERA e olanzapina orale osservato in 24 settimane



**Nessuna differenza significativa fra i gruppi**

Definizioni di potenzialmente significativo a livello clinico: variazione del peso,  $\geq 7\%$  dal basale; glicemia a digiuno,  $\geq 7$  mmol/L dal valore basale  $< 5,56$  mmol/L; trigliceridi a digiuno,  $\geq 2,26$  mmol/L dal valore basale  $< 1,69$  mmol/L; colesterolo totale a digiuno,  $\geq 6,21$  mmol/L dal valore basale  $< 5,17$  mmol/L; LDL a digiuno,  $\geq 4,13$  mmol/L dal valore basale  $< 2,58$  mmol/L; HDL a digiuno,  $< 1,03$  mmol/L dal valore basale  $\geq 1,03$  mmol/L

# Variazioni ponderali analoghe con ZYPADHERA e olanzapina orale nelle 24 settimane



Si noti che il basale è dopo 4-8 settimane di trattamento con olanzapina orale. L'aumento medio del peso in questo periodo iniziale del trattamento è stato di 1.06 kg.

OLAI = olanzapina iniettabile a rilascio prolungato

Gulliver, McDonnell, Kryzhanovskaya, et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(suppl 1):152.

# Linee guida per il monitoraggio dei pazienti trattati con antipsicotici

## Adeguate monitoraggio del peso, del glucosio e dei lipidi:

- Per il monitoraggio dei pazienti trattati con antipsicotici, si deve far riferimento alle *linee guida nazionali o locali*
- Nel caso in cui non esistano linee guida nazionali o locali, per indicazioni adeguate sul monitoraggio metabolico è possibile fare riferimento a quelle dell'American Diabetic Association o dell'American Psychiatric Association

- [http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic\\_6.aspx](http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_6.aspx)
- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1530891X20434585>
- [https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\_1](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1)
- <https://www.acc.org/~media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/Guidelines/2018/Guidelines-Made-Simple-Tool-2018-Cholesterol.pdf>
- <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
- <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom>