

Edukační materiál

ZYPADHERA (olanzapin)

**Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
s prodlouženým účinkem**

**Edukační materiál
pro odborný zdravotnický personál**

Obsah školení

Na konci tohoto školení byste měli být schopní:

- ✓ Popsat přípravek Zypadhera a způsob jeho účinku
- ✓ Rozpoznat post-injekční syndrom ve své klinické praxi
- ✓ Vědět, jak zvládat riziko post-injekčního syndromu
- ✓ Vědět, co je třeba udělat při výskytu post-injekčního syndromu
- ✓ Rozlišit mezi léčivým přípravkem (LP) Zypadhera a LP Zyprexa prášek pro přípravu injekčního roztoku (intramuskulární Zyprexa), aby nedošlo k chybě při léčbě
- ✓ Vědět, jak u pacientů monitorovat metabolické změny
- ✓ Rozumět možnostem dávkování Zypadhery

Zypadhera

- Hluboká intramuskulární gluteální injekce olanzapinu
 - Nepodává se do deltového svalu
- Podává se jednou za 2 nebo 4 týdny
 - Prakticky nerozpustný ve vodě
 - Pomalu se rozpouští z místa aplikace injekce
- Dostupná v lahvičkách o 3 silách (210 mg, 300 mg, 405 mg)
 - Rekonstituuje se na fixní koncentraci 150 mg/ml



Zypadhera a Zyprexa IM (prášek pro přípravu injekčního roztoku)

*ačkoliv obě formy obsahují olanzapin jako aktivní látku
a obě se podávají intramuskulárně, jsou určeny k odlišným indikacím.*

Kategorie	Zypadhera	Zyprexa IM
Indikace	Udržovací léčba schizofrenie u dospělých pacientů dostatečně stabilizovaných akutní léčbou perorálním olanzapinem.	K rychlému ztišení agitovanosti a poruch chování u pacientů se schizofrenií nebo manickou epizodou, když není vhodná perorální léčba.
Generický název	Olanzapin prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním	Olanzapin prášek pro injekční roztok
Léková forma	Suspenze olanzapin embonátu	Roztok olanzapinu
Způsob podání	i. m., pouze gluteálně	i.m.
Dávky	150 mg/2 týdny, 210 mg/2 týdny, 405 mg/4 týdny, 300 mg/2 týdny	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg
Barva uzávěru lahvičky a písmen balení	Rezavá (210 mg), olivová (300 mg) anebo modrá (405 mg)	purpurová
Rekonstituce	Pomocí speciálního rozpouštědla dodávaného v balení	Pomocí sterilní vody pro injekce
Vzhled léku v injekční stříkačce	Matný žlutý	Čirý žlutý

Lekař musí postupovat dle správné preskripční praxe.

Přibližné porovnání dávek LP Zypadhera a perorálního olanzapinu*

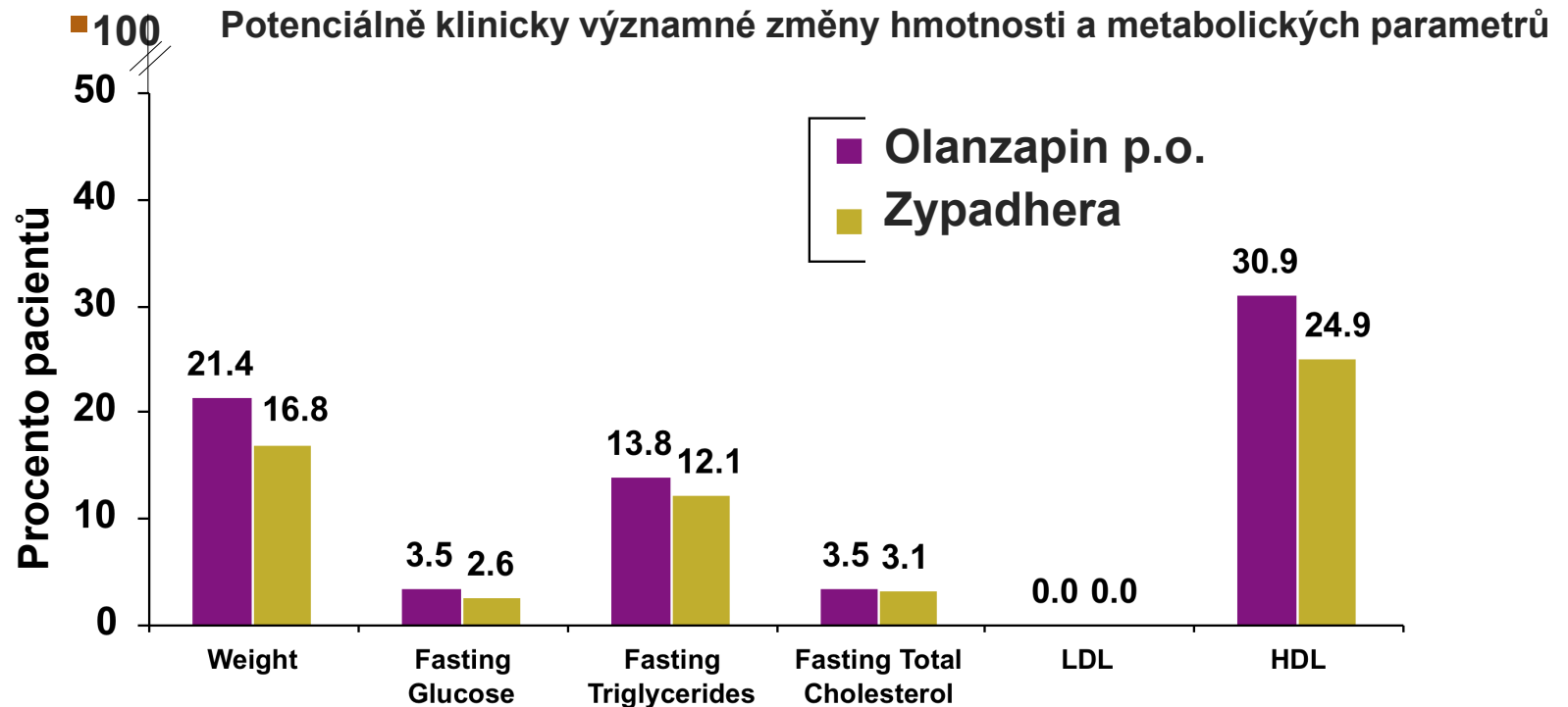
Dávka perorálního olanzapinu	Zypadhera á 2 týdny*	Zypadhera á 4 týdny*
10 mg/den	150 mg	300 mg
15 mg/den	210 mg	405 mg
20 mg/den	300 mg	—

***po 2 měsících léčby**

***Podrobné informace o dávkování najdete
v Souhrnu údajů o přípravku Zypadhera***

Obdobný metabolický profil

LP Zypadhera a perorálního olanzapinu: 24-týdenní studie

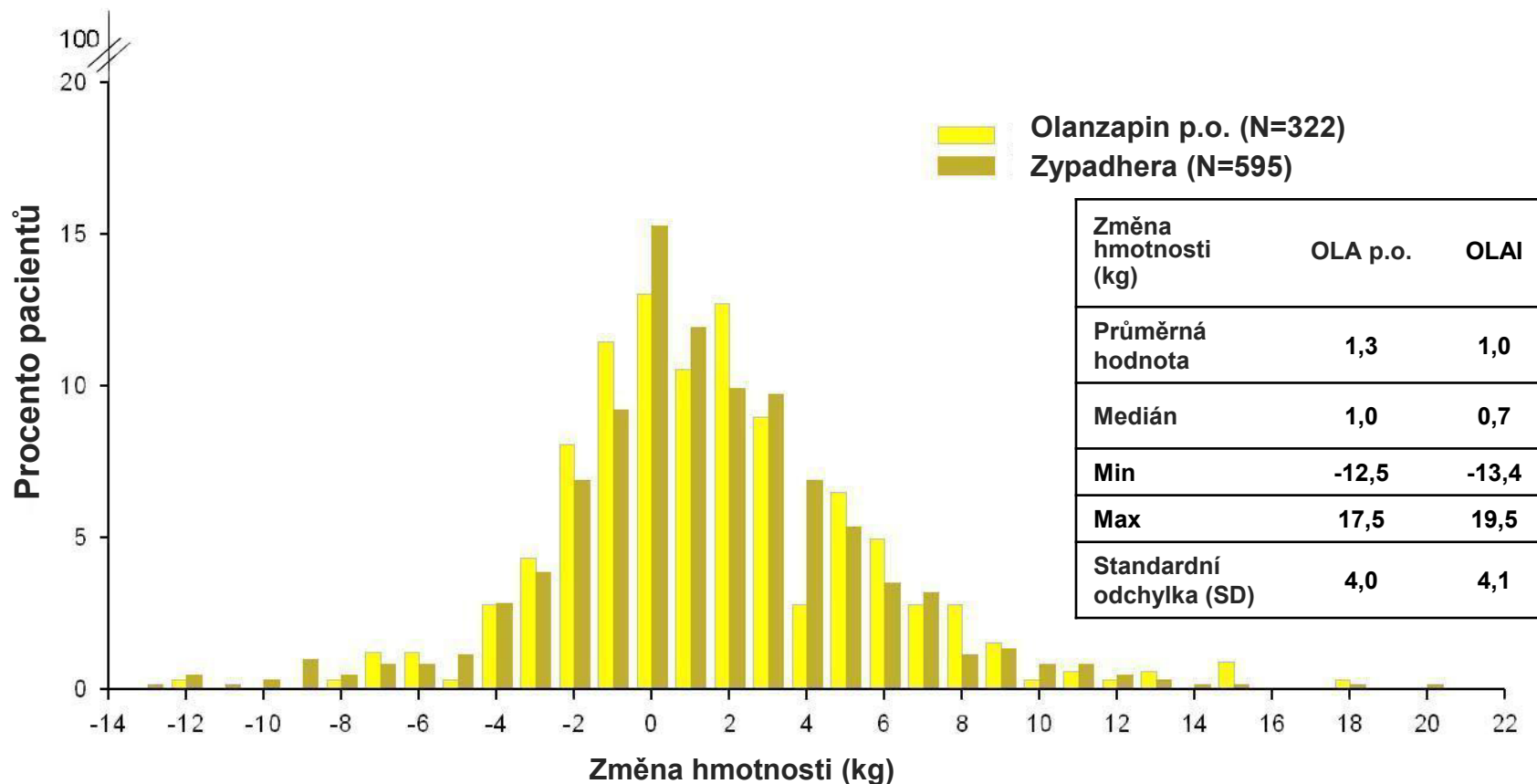


Žádné signifikantní rozdíly mezi skupinami

Definice skóre souhrnu fyzických položek: hmotnost: $\geq 7\%$ změna oproti výchozí hodnotě; hladina glukózy nalačno: ≥ 7 mmol/l při výchozí hodnotě $< 5,56$ mmol/l; hladina triglyceridů nalačno: $\geq 2,26$ mmol/l při výchozí hodnotě $< 1,69$ mmol/l; celkový cholesterol nalačno: $\geq 6,21$ mg/dl při výchozí hodnotě $< 5,17$ mmol/l; hladina LDL nalačno: $\geq 4,13$ mmol/l při výchozí hodnotě $< 2,58$ mmol/l; hladina HDL nalačno: $< 1,03$ mmol/l při výchozí hodnotě $\geq 1,03$ mmol/l.

McDonnell, et al. *Human Psychopharmacology*. 2011;26:422-433

Obdobná změna hmotnosti na LP Zypadhera a perorálním olanzapinu: 24-týdenní studie



Výchozí hodnota byla stanovená po 4 až 8-týdenním podáváníí perorálního olanzapinu.

Průměrný nárůst hmotnosti během tohoto úvodního období byl 1,06 kg.

McDonnell, et al. *Human Psychopharmacology*. 2011;26:422-433

Změny závislé na dávce LP Zypadhera

Ve 24-týdenní randomizované dvojité slepé studii s fixními dávkami, porovnávající 3 dávky LP Zypadhera u pacientů se schizofrenií byly pozorovány statisticky signifikantní rozdíly mezi skupinami s jednotlivými dávkami v těchto parametrech bezpečnosti:

	Zypadhera - dávka		
	150 mg/2 týdny	405 mg/4 týdny	300 mg/2 týdny
Hmotnost (kg)†	0,67	0,89	1,70*
Prolaktin (µg/l)†	-5,61	-2,76	3,57*^
Hladina triglyceridů nalačno‡	6,5%	9,8%	24,5%*^

†průměrná změna

‡ změna z normální výchozí hodnoty do vysoké kdykoliv v průběhu studie (%)

*p<0,05 vs. 150 mg/2 týdny – Zypadhera

^p<0,05 vs. 405 mg/4 týdny – Zypadhera

FDA website, staženo 8.5.2013: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4338s1-00-index.htm>

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

Metabolické sledování

➤ **Hmotnost**

- Nárůst hmotnosti $\geq 7\%$ oproti výchozí hodnotě tělesné hmotnosti byl velmi častý, a nárůst $\geq 15\%$ oproti výchozí hodnotě tělesné hmotnosti byl častý při krátkodobé léčbě.
- Nárůst $\geq 25\%$ oproti výchozí hodnotě tělesné hmotnosti u pacientů s dlouhodobým užíváním léku byl velmi častý.
- **Hmotnost by měla být pravidelně kontrolována**, např. před začátkem léčby, 4, 8 a 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každé tři měsíce.

➤ **Hyperglykémie a diabetes**

- Méně často byly hlášeny hyperglykémie a/nebo rozvoj nebo exacerpace diabetu, spojené příležitostně s ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů
- **U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotikem, včetně ZypAdhery, by měly být sledovány známky a příznaky hyperglykémie a pacienti s diabetem nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu by měli být pravidelně monitorováni s ohledem na zhoršení kontroly hladiny glukózy.**
- **V souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby je doporučeno příslušné klinické monitorování**, např. měření hladiny glukózy v krvi před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy jednou ročně.

➤ **Změny týkající se lipidů**

- U pacientů léčených olanzapinem byly pozorovány nežádoucí změny lipidů.
- Změny lipidů mají být léčeny podle klinické potřeby.
- **U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotikem, včetně LP Zypadhera, by v souladu s používanými pravidly antipsychotické léčby měly být pravidelně kontrolovány hladiny lipidů**, např. před začátkem léčby, 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně vždy každých 5 let.

Pokyny pro sledování pacientů léčených antipsychotiky

Náležitě sledování hmotnosti, glykémie a lipidů:

- Využijte prosím národní nebo lokálně používaná vodítka pro monitorování pacientů léčených antipsychotiky, např.:
 - Doporučené postupy psychiatrické léčby, Česká psychiatrická společnost ČLS JEP.
 - Postupy v léčbě psychických poruch, Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti, 2008.
- V případě potřeby můžete také využít pokyny pro monitorování metabolických parametrů ve vodítcích vydaných Americkou diabetickou společností nebo Americkou psychiatrickou společností.

Události související s post-injekčním syndromem v klinických studiích před uvedením LP Zypadhera na trh

V klinických studiích před uvedením LP Zypadhera na trh:

- >2000 pacientů užívalo LP Zypadhera
- Bylo podáno >50 000 injekcí
- Události související s post-injekčním syndromem se vyskytly u 0,07% podaných injekcí (přibližně u 2% pacientů)
 - Ve zdravotnickém zařízení se 60 pacienty, kterým je aplikována 1 injekce každé 2 týdny, znamená 0,07 % výskyt , že 1 post-injekční syndrom nastane jednou za rok.

Detke, McDonnell, Brunner, et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(suppl 1):244.

SmPC ZYPADHERA

Co je Post-injekční syndrom ?

Také známý jako Post Injection Delirium/Sedation Syndrome

- Souvisí s nadměrnými koncentracemi olanzapinu v plazmě
- Projevy jsou podobné jako příznaky předávkování perorálním olanzapinem
- Většinou se vyskytly tyto příznaky:
 - **Delirium**, včetně zmatenosti, desorientace, agitovanosti, úzkosti a jiných kognitivních poruch
 - **Sedace**, od mírné závažnosti až po kóma (trvajících v jednom případě až 12 hodin)
- Další příznaky mohou zahrnovat extrapyramidové příznaky, dysarthrii, ataxii, agresivitu, závratě, slabost, hypertenzi nebo křeče.
- Obvykle se nejdříve objeví mírnější příznaky, které se později stupňují v množství a/nebo závažnosti
- Příznaky mohou být podobné jako při otravě alkoholem

Čas nástupu příznaků	Pacienti
< 60 minut	~80%
1 až 3 hodiny	~ 20%
> 3 hodiny	<5%

Klinické projevy Post-injekčního syndromu

Příznakové skupiny (N=30 případů)	Vyskytlo se na počátku %	Vyskytlo se kdykoliv %
Sedace (somnolence, sedace, bezvědomí)	40	87
Delirium (kombinované)	47	97
Porucha řeči (dysarthrie)	23	70
Porucha motoriky (ataxie)	23	40
Kognitivní porucha (zmatenost, dezorientace)	27	57
EPS, akathisie, napětí nebo křeče v končetinách	10	23
Agitovanost, agresivita, iritabilita, úzkost, neklid ^a	7	30
Celková nevolnost (slabost, točení hlavy, cítění se špatně)	63	67
Hypertenze	3	7
Možné záchvaty	0	7

Zkratky: EPS = extrapyramidové příznaky

^a Neklid může být také příznakem EPS (akathizie)

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

Zdravotní stav a úzdava

U pacientů s výskytem post-injekčního syndromu:

- Nebylo zaznamenáno žádné klinicky významné snížení krevního tlaku
- Nebyl zaznamenán žádný útlum dýchání
- U některých pacientů se vyskytla přechodná ztráta vědomí (23 %)
- Většina pacientů byla hospitalizovaná k dalšímu pozorování a/nebo léčbě (77 %)
- 2 pacienti byli profylakticky zaintubováni po parenterálním užití benzodiazepinů (nebyl zaznamenán žádný útlum dýchání)
- Neprokázalo se, že by současně užívané léky/substance byly rizikovým faktorem

Úzdava pacientů po prodělaném post-injekčním syndromu:

- Všichni pacienti sa zcela uzdravili bez přetrvávajících nebo zjevných trvalých následků
- Čas potřebný k plnému uzdravení byl 1,5 až 72 hodin
- Přibližně 70% pacientů pokračovalo v užívání injekcí LP Zypadhera

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

Možná příčinná souvislost nebo mechanismus a bezpečnostní opatření při aplikaci injekcí

- Možná příčinná souvislost nebo mechanismus post-injekčního syndromu
 - LP Zypadhera je lépe rozpustný v krvi než ve svalech
 - Kontakt se značným objemem krve způsobí „rychlé uvolnění“ části dávky, což může být důsledkem:
 - aplikace části injekce intravaskulárně
 - významného poškození cévy při i. m. aplikaci injekce (naříznutí nebo propíchnutí)
 - významného krvácení v místě vpichu
- Bezpečnostní opatření při podávání injekcí
 - Riziko post-injekčního syndromu sa týká každé aplikace injekce LP Zypadhera
 - Důležitá je správná technika podání injekce:
 - Určeno pouze pro injekční podání hluboko do sedacího svalu
 - Nepodávejte intravenózně, subkutánně nebo do deltového svalu
 - Před aplikací aspirujte, abyste se ubezpečili, že se neobjeví žádná krev

McDonnell, Detke, Bergstrom, et al. *BMC Psychiatry* 2010;10:45.

Klinická péče a následná antipsychotická léčba

Péče o post-injekční syndrom

- Lečte symptomaticky
- Pokračujte v pečlivém lékařském dohledu a monitorování až do vymizení příznaků
- Pokud jsou nezbytné parenterální benzodiazepiny pro zvládnutí post-injekčních vedlejších reakcí, doporučuje se pečlivé zhodnocení klinického stavu s ohledem na nadměrnou sedaci a kardiorespirační útlum

Po výskytu post-injekčního syndromu

- Pokud pokračuje léčba LP Zypadhera:
 - Následující injekce může být podaná dle původního harmonogramu anebo dříve, pokud je to klinicky potřeba vzhledem k exacerbaci příznaků.
 - Je možno zvážit dočasnou doplňkovou perorální léčbu.
- Pokud je LP Zypadhera vysazen:
 - Účinky LP Zypadhera budou přetrvávat určitý čas od vysazení (poločas je přibližně 30 dnů).
 - Léčba jiným lékem může být začata podle klinické potřeby.

Bezpečnostní opatření

Při každém podání injekce LP Zypadhera

Po podání injekce:

- Pacienti by měli být sledováni na zdravotnickém pracovišti náležitě vyškoleným personálem **po dobu nejméně 3 hodin**.
 - pacienta je potřeba umístit na místo, kde je ho možno vidět a/nebo slyšet.
 - doporučuje se pacienta alespoň jednou za hodinu zkontrolovat s ohledem na výskyt příznaků post-injekčního syndromu.

Bezprostředně před opuštěním zdravotnického zařízení:

- Ujistěte se, že pacient je **bdělý, orientovaný a nejeví žádné známky a příznaky předávkování**
 - Při podezření na předávkování by mělo monitorování a důkladný lékařský dohled pokračovat do doby než vyšetření prokáže odeznění příznaků a známek předávkování.
 - **Podle klinické potřeby** se má **tříhodinové sledování prodloužit** u pacientů, kteří vykazují známky nebo příznaky odpovídající předávkování olanzapinem.
- Poučte pacienty, aby **po zbytek dne sledovali případné symptomy** post-injekčního syndromu, a aby byli schopni si v případě nutnosti zajistit pomoc

Po odchodu ze zdravotnického zařízení:

- Po zbytek dne by pacienti **neměli řídit ani obsluhovat nebezpečné stroje**

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

Hlášení nežádoucích účinků

- Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.
- Podrobnosti o hlášení najdete na:
<https://nezadouciucinky.sukl.cz>
- Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, email:
farmakovigilance@sukl.gov.cz
- Tato informace může být také hlášena společnosti PharmaReg s.r.o., Panorama Centrum Pezinok, Moyzesova 4/A, 902 01 Pezinok e-mail: drugsafety@pharmareg.sk

Úplné informace pro předepisování přípravku Zypadhera

- Aktuálně **platný SmPC** lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese

http://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/

Verze: 02/2024

Schváleno SÚKL dne: 05/2025