

# ZypAdhera

(olanzapín pamoát)  
prášok a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu  
s predĺženým uvoľňovaním

**Edukačný program pre  
zdravotníckych pracovníkov**

**ŠÚKL schválil: 02-august-2022**

Slide set A, EU version 5.1, e-version SK update Mar-2020



# Obsah školenia

## Na konci tohto školenia by ste mali byť schopní:

- ✓ poznať liek ZypAdhera (olanzapín pamoát) a spôsob jeho účinku
- ✓ vedieť v klinickej praxi diagnostikovať post-injekčný syndróm
- ✓ vedieť ako zvládnuť riziká post-injekčného syndrómu
- ✓ vedieť, čo treba urobiť pri výskyte post-injekčného syndrómu
- ✓ rozlišovať medzi ZypAdherou a intramuskulárnou Zyprexou (Zyprexa prášok na injekčný roztok), aby nedošlo k chybe v liečbe
- ✓ vedieť, ako u pacientov sledovať metabolické zmeny
- ✓ porozumieť možnostiam dávkovania ZypAdhery

# ZypAdhera

- **Hlboká intramuskulárna gluteálna injekcia olanzapínu**
  - nepodáva sa do deltového svalu
- **Podáva sa raz za 2 alebo 4 týždne**
  - je prakticky nerozpustná vo vode
  - pomaly sa rozpúšťa v mieste podania injekcie
- **Dostupná v liekovkách v 3 silách (210 mg, 300 mg, 405 mg)**
  - pripravuje sa v stanovenej pevnej koncentrácii 150 mg/ml



# ZypAdhera a Zyprexa IM (prášok na injekčný roztok)

*hoci u obidvoch liekov tvorí olanzapín účinnú látku a obidva sa podávajú intramuskulárnou injekciou, sú určené na rôzne indikácie.*

Kategória	ZypAdhera	Zyprexa IM
Indikácia	udržiavacia liečba dospelých pacientov so schizofróniou dostatočne stabilizovaných počas akútnej liečby perorálnym olanzapínom	agitovanosť súvisiaca so schizofróniou/ bipolárnou mániou
Generický názov	prášok s obsahom olanzapínu a rozpúšťadlo na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním	olanzapín na injekčné podávanie
Lieková forma	suspenzia s obsahom pamoátu olanzapínu	roztok s obsahom olanzapínu
Spôsob podávania	i. m., len gluteálne	i.m.
Dávky	150 mg/2 týždne, 210 mg/2 týždne, 405 mg/4 týždne, 300 mg/2 týždne	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg
Farba uzáveru liekovky a písmen balenia	medená (210 mg), olivová (300 mg) alebo ocel'ovomodrá (405 mg)	purpurová
Príprava	pomocou špeciálneho rozpúšťadla dodávaného spolu v balení	pomocou sterilnej vody na injekcie
Vzhľad lieku v striekačke	matný žltý	číry žltý

Lekár musí pri predpisovaní presne špecifikovať liekovú formu.

# Odporúčaná dávkovacia schéma ZypAdhery v porovnaní s perorálnym olanzapínom\*

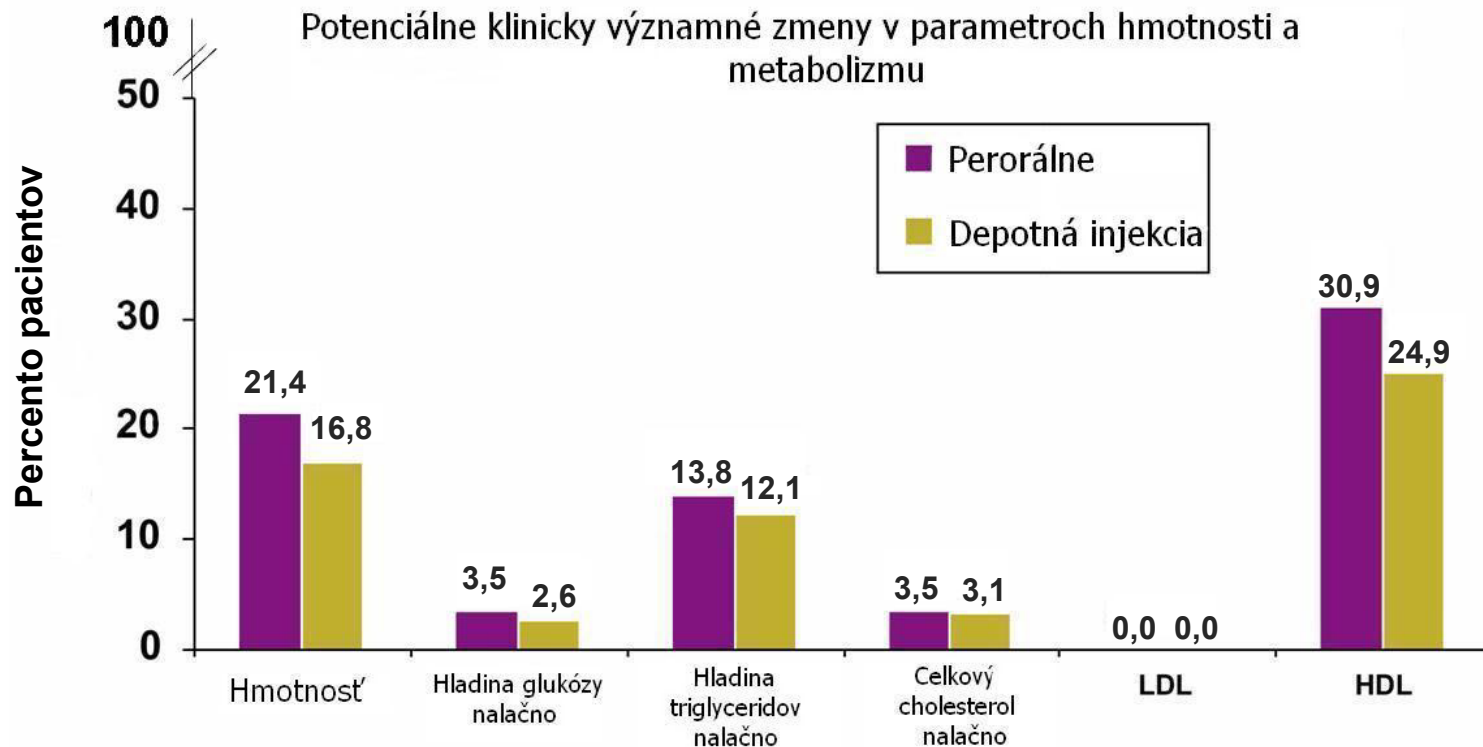
Dávka perorálneho olanzapínu	ZypAdhera každé 2 týždne*	ZypAdhera každé 4 týždne*
10 mg/deň	150 mg	300 mg
15 mg/deň	210 mg	405 mg
20 mg/deň	300 mg	—

\*po 2 mesiacoch liečby

**Podrobné informácie o dávkovaní nájdete v SPC ZypAdhery**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information_sk.pdf)

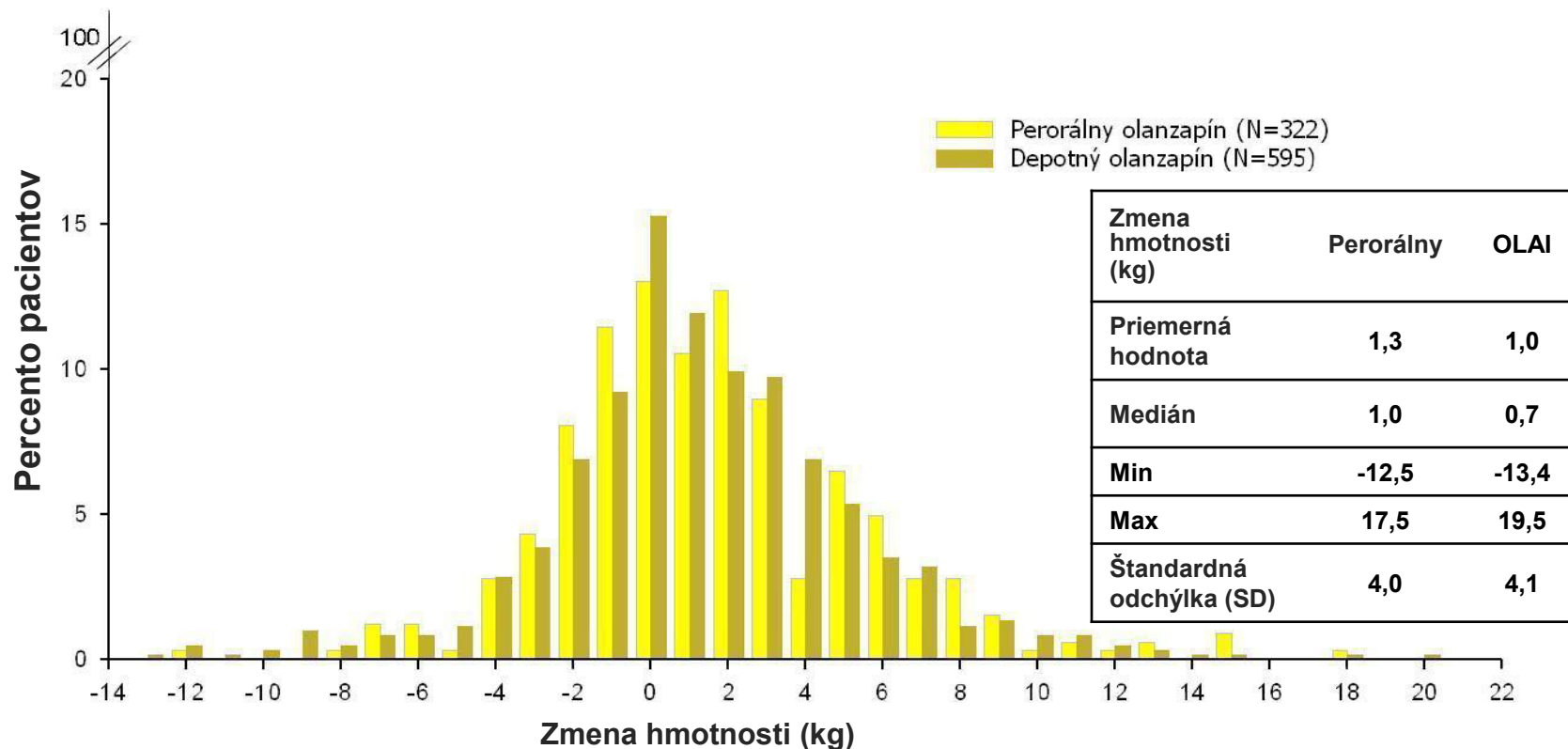
# Metabolický profil pri ZypAdhere a perorálnom olanzapíne pozorovaný počas 24 týždňov



## Rozdiely medzi jednotlivými skupinami

Definície skóre súhrnu fyzických zložiek: hmotnosť:  $\geq 7\%$  zmena oproti východiskovej hodnote; hladina glukózy nalačno:  $\geq 7$  mmol/l pri východiskovej hodnote  $< 5,56$  mmol/l; hladina triglyceridov nalačno:  $\geq 2,26$  mmol/l pri východiskovej hodnote  $< 1,69$  mmol/l; celkový cholesterol nalačno:  $\geq 6,21$  mg/dl pri východiskovej hodnote  $< 5,17$  mmol/l; hladina LDL nalačno:  $\geq 4,13$  mmol/l pri východiskovej hodnote  $< 2,58$  mmol/l; hladina HDL nalačno:  $< 1,03$  mmol/l pri východiskovej hodnote  $\geq 1,03$  mmol/l.  
McDonnell, et al. *Human Psychopharmacology*. 2011;26:422-433

# Podobná zmena hmotnosti pri ZypAdhere a perorálnom olanzapíne v priebehu 24 týždňov



Východisková hodnota bola stanovená po 4 až 8 týždňoch perorálneho užívania olanzapínu.

Priemerný nárast hmotnosti počas tohoto sledovaného obdobia bol 1,06 kg.

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

# Zmeny súvisiace s dávkovaním ZypAdhery

V 24-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií s fixnou dávkou porovnávajúcej 3 rôzne dávky ZypAdhery u pacientov so schizofróniou boli pozorované štatisticky významné rozdiely medzi skupinami s jednotlivými dávkami v nižšie uvedených výsledkoch bezpečnosti.

	Dávka ZypAdhery		
	150 mg/2 týždne	405 mg/4 týždne	300 mg/2 týždne
Hmotnosť (kg)†	0,67	0,89	1,70*
Prolaktín (µg/l)†	-5,61	-2,76	3,57 <sup>^</sup>
Hladina triglyceridov nalačno‡	6,5%	9,8%	24,5% <sup>^</sup>

†priemer zmeny

‡ zmena z normálnej východiskovej hodnoty do zvýšenej kedykoľvek v priebehu štúdie (%)

\*p<0,05 vs. 150 mg/2 týždne – ZypAdhera  
<sup>^</sup>p<0,05 vs. 405 mg/4 týždne – ZypAdhera

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



# Metabolické monitorovanie

## ■ **Hmotnosť**

- Zvýšenie hmotnosti  $\geq 7\%$  oproti východiskovej hodnote telesnej hmotnosti bol veľmi častý a nárast  $\geq 15\%$  oproti východiskovej hodnote telesnej hmotnosti bol častý, pri krátkodobej liečbe.
- Nárast  $\geq 25\%$  oproti východiskovej hodnote telesnej hmotnosti u pacientov s dlhodobým užívaním lieku bol veľmi častý.
- **Hmotnosť je potrebné pravidelne sledovať**, napr. na začiatku, po 4, 8 a 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každého štvrt' roka.

## ■ **Hyperglykémia a diabetes**

- Hyperglykémia a/alebo vývoj či exacerbácia diabetu príležitostne spojená s ketoacidózou alebo kómou bola hlásená menej často, vrátane niekoľkých fatálnych prípadov úmrtí.
- **U pacientov liečených akýmkoľvek antipsychotikom vrátane ZypAdhery sa majú monitorovať znaky a symptómy hyperglykémie a u pacientov s diabetom mellitus alebo s rizikovými faktormi vzniku diabetes mellitus sa má pravidelne sledovať zhoršenie hladiny glukózy.**
- **Odporúča sa vhodné klinické monitorovanie podľa zaužívaných postupov pre antipsychotickú liečbu**, napr. meranie hodnôt hladiny krvnej glukózy na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom, a následne v ročných intervaloch.

## ■ **Zmeny týkajúce sa lipidov**

- U pacientov liečených olanzapínom boli pozorované nežiaduce zmeny hodnôt hladín lipidov.
- Zmeny hladín lipidov sa majú liečiť tak, ako je to klinicky vhodné.
- **U pacientov liečených ktorýmkoľvek antipsychotikom, vrátane ZypAdhery, sa majú pravidelne monitorovať hladiny lipidov podľa zaužívaných postupov pre antipsychotickú liečbu**, napr. na začiatku, po 12 týždňoch liečby olanzapínom a následne každých 5 rokov.

Zdroj: SPC [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information_sk.pdf)

# Pokyny pre monitorovanie pacientov liečených antipsychotikami

---

## Odporúčané sledovanie hmotnosti, hladín glukózy a lipidov:

- Prezrite si vaše *celoštátne a lokálne zavedené postupy* pre sledovanie pacientov liečených antipsychotikami, napr. štandardný diagnostický a terapeutický postup na stránke [www.psychiatry.sk](http://www.psychiatry.sk)
- Prípadne si môžete prezrieť postupy vydané Americkou asociáciou pre diabetes alebo Americkou asociáciou psychiatrov.

# Udalosti súvisiace s post-injekčným syndrómom v klinických skúšaniach pred uvedením ZypAdhery na trh

## V klinických skúšaniach pred uvedením ZypAdhery na trh:

- >2000 pacientov užívalo ZypAdheru
- Bolo podaných >50 000 injekcií
- Udalosti súvisiace s post-injekčným syndrómom sa vyskytli u 0,07% podaných injekcií (približne u 2% pacientov)
  - Na klinike so 60 pacientmi, ktorým sa podá 1 injekcia každé 2 týždne, 0,07 % výskyt by znamenal, že sa na klinike vyskytne 1 udalosť ročne.

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

SPC: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information_sk.pdf)

# Čo je Post-injekčný syndróm?

## Tiež známy ako „Post Injection Delirium /Sedation Syndrome“

- Súvisí s nadmernými koncentráciami olanzapínu v plazme
- Prejavy sú podobné ako symptómy predávkovania perorálne podávaným olanzapínom
- Vo väčšine prípadov boli zaznamenané:
  - **Delírium**, vrátane zmätenosti, dezorientácie, agitácie, úzkosti a iných kognitívnych porúch
  - **Sedácia**, od miernej závažnosti až po kómu (trvajúcu v jednom prípade počas 12 hodín)
- Ďalšie zaznamenané symptómy zahŕňajú extrapyramídové príznaky, dyzartriu, ataxiu, agresivitu, závrat, slabosť, hypertenziu a kŕče.
- Obyčajne sa najskôr vyskytnú miernejšie príznaky, ktoré sa neskôr stupňujú a/alebo množia
- Symptóm môže byť podobný ako pri otrave alkoholom

Čas nástupu príznakov	Pacienti
< 60 minút	~80%
1 až 3 hodiny	~ 20%
> 3 hodiny	<5%

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

# Klinické symptómy post-injekčného syndrómu

Skupiny symptómov (N = 30 prípadov)	Vyskytlo sa na začiatku [%]	Vyskytlo sa priebežne [%]
<b>Sedácia</b> (somnia, sedácia, bezvedomie)	40	87
<b>Delírium</b> (kombinované)	47	97
Porucha reči (dysartria)	23	70
Porucha motoriky (ataxia)	23	40
Kognitívna porucha (zmätenosť, dezorientácia)	27	57
EPS, akatázia, napätie alebo kŕče v končatinách	10	23
Agitovanosť, agresivita, iritácia, úzkosť, nepokoj <sup>a</sup>	7	30
Celková nevoľnosť (slabosť, vertigo, nevoľnosť)	63	67
Hypertenzia	3	7
Možné epileptické záchvaty	0	7

Skratky: EPS = extrapyramidové príznaky

<sup>a</sup> Nepokoj môže byť aj príznakom EPS (akatázie)

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

# Zdravotný stav a zotavenie

## U pacientov s výskytom post-injekčného syndrómu:

- neboli zaznamenané žiadne klinicky významné zníženia krvného tlaku
- nebol zaznamenaný žiaden útlm dýchania
- u niekoľkých pacientov sa vyskytlo dočasné bezvedomie (23 %)
- väčšina pacientov bola hospitalizovaná na ďalšie pozorovanie a/alebo liečbu (77 %)
- dvaja pacienti boli po parenterálnom užití benzodiazepínov profylakticky zaintubovaní (nebol zaznamenaný žiaden útlm dýchania)
- Nepreukázalo sa, že by súčasne užívané lieky/látky boli rizikovým faktorom

## Uzdravenie u pacientov s výskytom post-injekčného syndrómu:

- Všetci pacienti sa úplne uzdravili bez pretrvávajúcich alebo zjavných trvalých komplikácií
- Čas potrebný na úplné zotavenie bol 1,5 až 72 hodín
- Približne 70% pacientov pokračovalo v užívaní injekcií ZypAdhery

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

# Možná příčinná súvislosť alebo mechanizmus a bezpečnostné opatrenia týkajúce sa podávania injekcií

- **Možná příčinná súvislosť alebo mechanizmus udalostí súvisiacich s post-injekčným syndrómom**
  - ZypAdhera sa lepšie rozpúšťa v krvi než vo svaloch
  - Kontakt so značným objemom krvi spôsobuje „rýchle uvoľňovanie“ časti dávky, čo môže byť dôsledkom
    - podania časti injekcie intravaskulárne
    - významného poškodenia cievy pri i. m. podaní injekcie (porezanie alebo prepichnutie)
    - významného krvácania v mieste vpichu
  
- **Bezpečnostné opatrenia týkajúce sa podávania injekcií**
  - Riziko post-injekčného syndrómu sa týka každého podania injekcie ZypAdhery
  - Dôležitý je správny spôsob podania injekcie
    - Liek je určený na intramuskulárne injekčné podanie hlboko do sedacieho svalu
      - Nepodáva sa intravenózne, subkutánne ani do deltového svalu
    - Pred vpichnutím ihly aspirujte, aby ste sa ubezpečili, že sa neobjaví žiadna krv

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

# Klinická starostlivosť a následná antipsychotická liečba

## Starostlivosť o pacienta pri udalosti súvisiacej s post-injekčným syndrómom

- Liečte symptomaticky
- Pokračujte v starostlivom lekárskom dohľade a sledovaní až do vymiznutia príznakov
- Ak sú parenterálne benzodiazepíny nevyhnutné na zvládnutie nežiaducich reakcií po podaní injekcie, odporúča sa starostlivé zhodnotenie klinického stavu z dôvodu nadmernej sedácie a kardiorespiračného útlmu

## Po výskyte post-injekčného syndrómu

- Ak pokračuje liečba ZypAdherou
  - nasledujúca injekcia môže byť podaná podľa naplánovaného harmonogramu alebo skôr, ak sú klinické indikácie pre exacerbáciu príznakov.
  - môže sa zväžiť dočasná doplnková perorálna liečba.
- Ak sa ZypAdhera vysadí
  - účinky ZypAdhery budú pretrvávať určitý čas od jej vysadenia (polčas je približne 30 dní).
  - môže sa začať liečba alternatívnymi liekmi, ak sú klinické indikácie.



# Bezpečnostné opatrenia

## Pri každom podávaní injekcie ZypAdhery

### Po podaní injekcie:

- pacienta má v zdravotníckom zariadení sledovať primerane vyškolený pracovník aspoň počas 3 hodín.
  - pacienta treba umiestniť na také miesto, kde ho možno vidieť a/alebo počuť.
  - odporúčajú sa kontroly aspoň raz za hodinu pre prípad výskytu príznakov post-injekčného syndrómu.

### Bezprostredne pred opustením zdravotníckeho zariadenia

- je potrebné sa uistiť, že pacient je bdely, zorientovaný a nemá žiadne symptómy ani príznaky predávkovania.
  - Pri podozrení na predávkovanie sa má pokračovať v dôkladnom lekárskom dohľade a monitorovaní, až dokým vyšetrenie nepotvrdí, že symptómy a príznaky ustúpili
  - Trojhodinové sledovanie sa má predĺžiť podľa klinickej potreby u pacientov, ktorí vykazujú symptómy alebo príznaky zodpovedajúce predávkovaniu olanzapínom.
- pacientom dajte pokyn, aby si po zvyšok dňa všímali prípadné príznaky post-injekčného syndrómu a aby boli schopní v prípade potreby privolať si pomoc.

### Po odchode zo zdravotníckeho zariadenia:

- po zvyšok dňa pacienti nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

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

SPC: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information_sk.pdf)

# Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

- Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava, **tel.:+ 421 2 507 01 206**, **e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)**. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.
- Akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky, chyby v liečbe alebo sťažnosti týkajúce sa výrobkov spoločnosti Eli Lilly, hláste prosím na bezplatnom tel. čísle **0800 112 122** alebo e-mailom na **[phv\\_czsk@lilly.com](mailto:phv_czsk@lilly.com)**

# Odkazy a kontaktné informácie

- Ak máte akékoľvek otázky k informáciám v tomto **edukačnom programe pre odborný zdravotnícky personál** alebo ohľadom **bezpečného a účinného používania ZypAdhery**, kontaktujte spoločnosť Lilly na tel. čísle **0800 112 122** alebo e-mailom na **medinfo\_sk@lilly.com**
- Pred predpisovaním lieku si prečítajte úplnú verziu SPC dostupnú v tlačenej forme v Eli Lilly Slovakia s.r.o. na tel. čísle **+421 220 663 111** alebo elektronicky na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zypadhera-epar-product-information_sk.pdf)