

# 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.

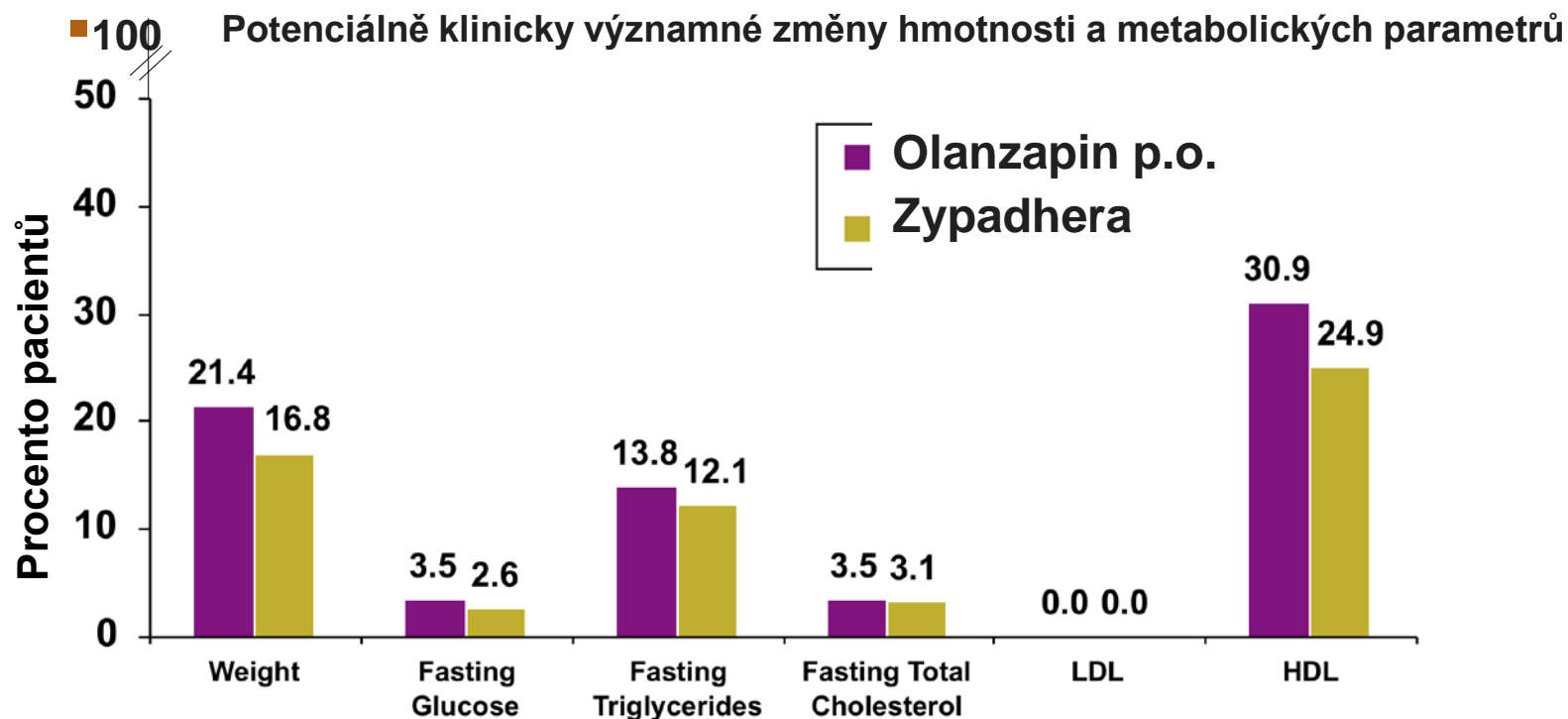
# Přibližné porovnání dávek LP Zypadhera a perorálního olanzapinu\*

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

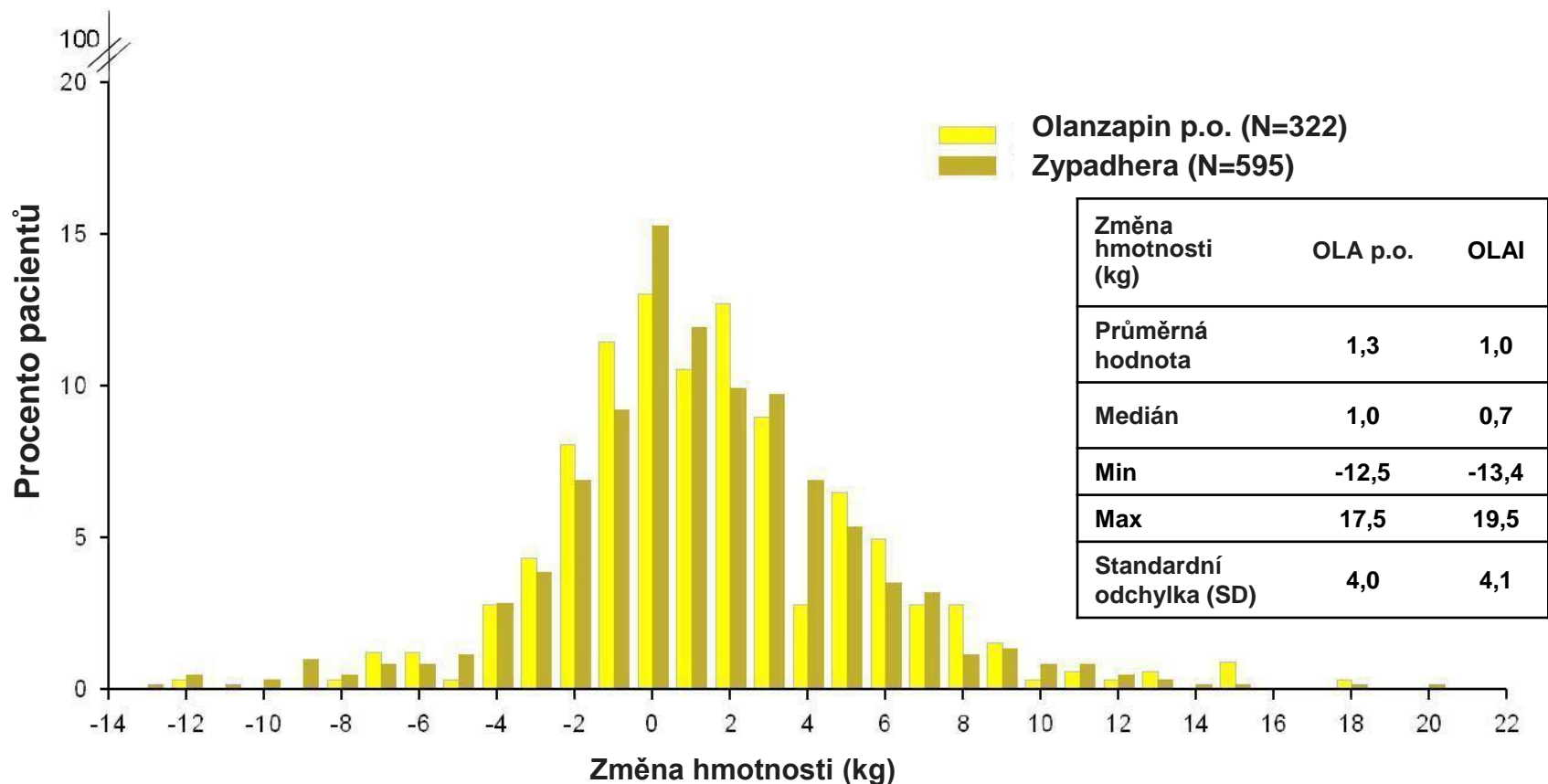


**Žádné signifikantní rozdíly mezi skupinami**

Definice skóre souhrnu fyzických položek: hmotnost:  $\geq 7\%$  změna oproti výchozí hodnotě; hladina glukózy nalačno:  $\geq 7$  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 dvojitě 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 kómatem, 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

---

## Náležité 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 vodičích 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 %
<b>Sedace</b> (somniale, sedace, bezvědomí)	40	87
<b>Delirium</b> (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 <sup>a</sup>	7	30
Celková nevolnost (slabost, točení hlavy, cítění se špatně)	63	67
Hypertenze	3	7
Možné záchvaty	0	7

Zkratky: EPS = extrapyramidové příznaky

<sup>a</sup> Neklid může být také příznakem EPS (akathizie)

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

# Zdravotní stav a úzdrava

## **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

## **Úzdrava 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

# 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:  
<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
- Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, email:  
[farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).
- Tato informace může být také hlášena společnosti Eli Lilly ČR s.r.o., na telefonním čísle +420 234 664 111, 800 112 122 nebo emailem na: [phv\\_czsk@lilly.com](mailto:phv_czsk@lilly.com).

# 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://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

Verze: 12/2019

Schváleno SÚKL dne: 3.12.2019