

ZYPADHERA

Olantsapiinipamoatti, injektiokuiva-aine ja liuotin
depotsuspensiota varten

The Lilly logo is written in a red, cursive script font.

Koulutuksen sisältö

Koulutuksen jälkeen sinun tulisi

- ✓ Tuntea tuotteen perustiedot
- ✓ Erottaa ZYPADHERA ja Zyprexa IM toisistaan välttääksesi virheet lääkityksessä
- ✓ Tunnistaa injektionjälkeinen oireyhtymä
- ✓ Tietää kuinka injektionjälkeisen oireyhtymän riskiä hallitaan
- ✓ Tietää miten toimia, jos potilas saa tämän oireyhtymän
- ✓ Tietää miten potilaita on seurattava metabolisia muutoksia silmällä pitäen

ZYPADHERA – skitsofrenian pitkäaikaishoitoon

ZYPADHERA on indisoitu skitsofrenian pitkäaikaishoitoon aikuispotilailla, joiden tila on riittävästi stabiloitunut suun kautta otettavalla olantsapiinilla hoidon akuutissa vaiheessa

- Olantsapiini pitkävaikutteisessa, injisoitavassa muodossa
- Annosteluväli 2-4 viikkoa
- Siedettävyys vastaa oraalista olantsapiinia lukuunottamatta injektionjälkeistä oireyhtymää
- Injektion aloituksen jälkeen ei tarvita oraalista tukilääkettä

Täydellisen lääkeinformaation ja turvallisuustiedon saamiseksi, tutustu ZYPADHERA:n valmisteyhteenvetoon

ZYPADHERA – skitsofrenian pitkäaikaishoitoon

- **Syvälle pakaralihakseen annettava olantsapiinin pitkävaikutteinen injektio**
 - EI saa antaa hartialihakseen
 - Käytännössä veteen liukenematon
 - Liukenee hitaasti injektiokohdasta
- **Saatavilla 3 annosvahvuutta (210mg, 300mg, 405mg)**
 - Sekoituksen jälkeen pitoisuus on 150mg/ml



Annostelusuositus siirryttäessä peroraalisesta olantsapiinista ZYPADHERA-hoitoon

Oraalisen olantsapiinin annos	ZYPADHERA - aloitusannos 2 kk ajan*	ZYPADHERA - ylläpitoannos 2 kk jälkeen
10 mg/vrk	210 mg/2vk tai 405 mg/4vk	150 mg/2vk tai 300 mg/4vk
15 mg/vrk	300 mg/ 2 vk	210 mg/2vk tai 405 mg/4vk
20 mg/vrk	300 mg/ 2 vk	300 mg/ 2 vk

***potilaille ei tarvitse antaa oraalista lisälääkettä**

***Kattavan annostelutiedon saamiseksi tutustu
ZYPADHERAn valmisteyhteenvetoon***

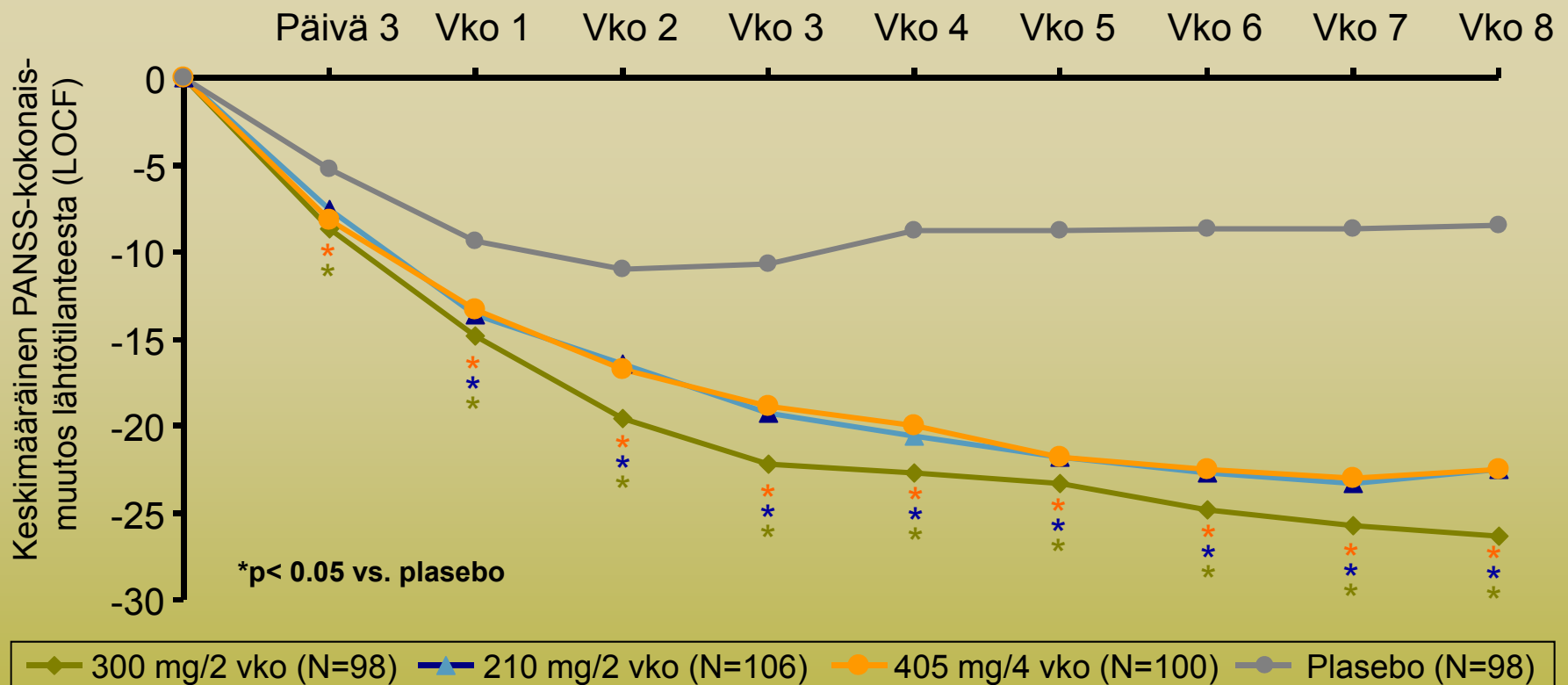
ZYPADHERA ja Zyprexa IM –

Vaikka molemmissa on sama vaikuttava-aine olantsapiini ja vaikka molemmat annetaan lihakseen, niillä on eri käyttöaiheet.

Aihe/otsikko	ZYPADHERA	Zyprexa IM
Käyttöaihe	Skitsofrenian pitkäaikaishoitoon aikuispotilailla, joiden tila on riittävästi stabiloitunut suun kautta otettavalla olantsapiinihoidolla akuutissa vaiheessa	Agitaation ja käytös-häiriöiden nopeaan hallintaan skitsofrenia-potilailla tai potilailla, joilla on maniavaihe
Geneerinen nimi	Olantsapiinipamoatti	Olantsapiini
Lääkemuoto	Injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten	Injektiokuiva-aine liuosta varten
Pistospaikka	Pakaralihakseen	Lihakseen
Annokset	150 mg/2vk, 210 mg/2vk, 405 mg/ 4vk, 300 mg/2vk tai 4vk	2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg
Ampullikorkin ja pakkaustekstin väri	Terrakotta (210mg), oliivinvihreä (300mg), ja sininen (405mg)	Violetti
Sekoittaminen/ liuottaminen	VAIN pakkauksessa olevaan liuottimeen	Vesi injektioita varten
Valmisteen ulkonäkö	Läpikuultamaton, keltainen	Läpikuultava, keltainen

Lääkärin tulisi noudattaa asianmukaisia reseptinkirjoituskäytäntöjä.

Oireiden lievittyminen ZYPADHERA vs. plasebo kuvattuna PANSS kokonaispisteinä skitsofreenikoilla



Tutkimuksen aikana potilaille ei sallittu oraalista antipsykootti lisälääkitystä

Ensisijainen päätepiste: keskimääräinen PANSS pisteiden muutos 8 viikossa

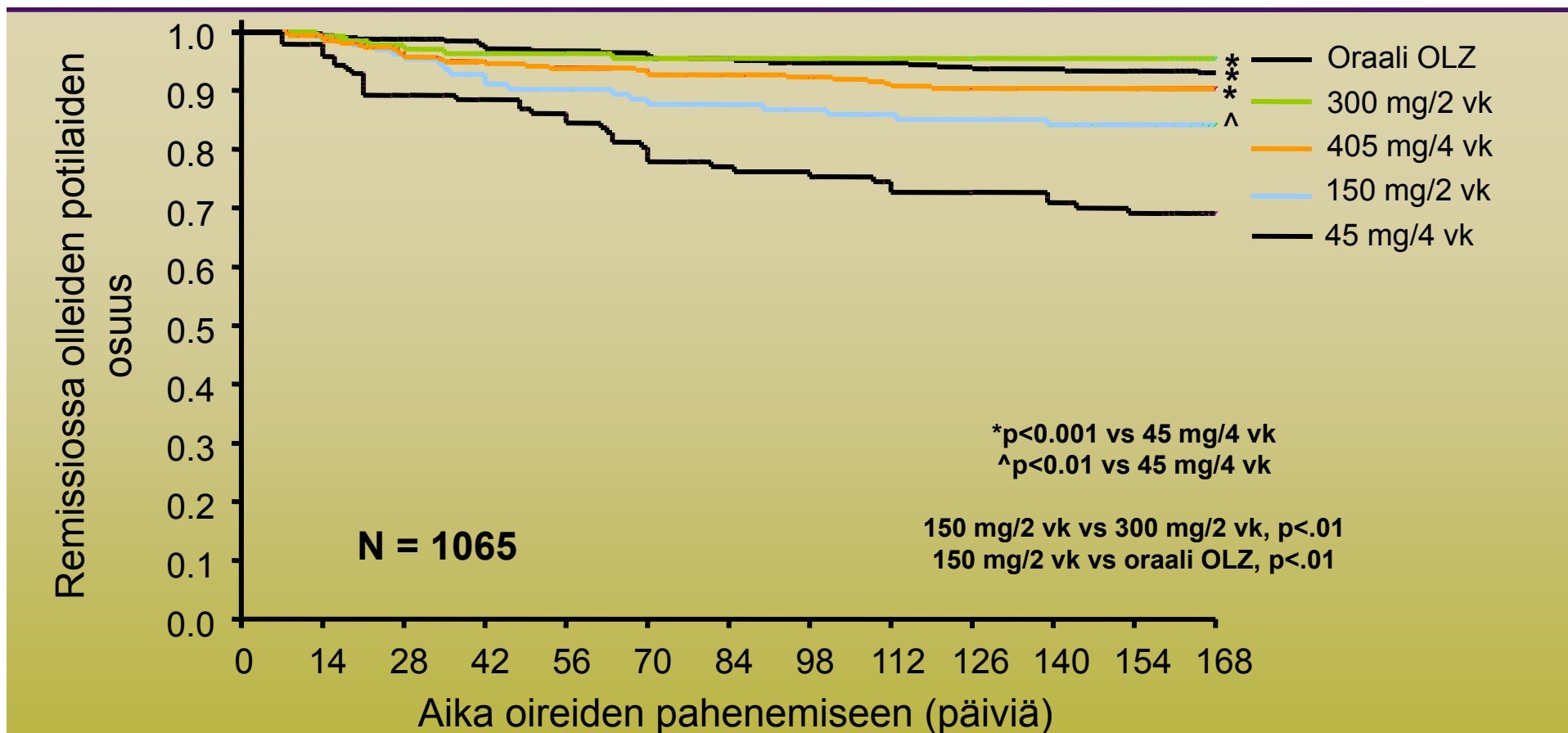
Toissijainen päätepiste : tilastollisesti merkitsevästi eroava 3. päivänä 2 annoksen osalta

Toissijainen päätepiste: tilastollisesti merkitsevästi eroava 7. päivänä kaikilla kolmella annoksella

LOCF = Last Observation Carried Forward

Lauriello, et al. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:790-99.

ZYPADHERA ja oraalinen olantsapiini vertailu - aika oireiden pahenemiseen[†] 24 viikon aikana



Tutkimuksen aikana potilaille ei sallittu oraalista antipsykootti lisälääkitystä

[†]Oireiden paheneminen määriteltiin positiivisten oireiden lisääntymisenä tai sairaalaan joutumisena positiivisten oireiden takia

ZYPADHERAn siedettävyys verrattavissa oraaliseen olantsapiiniin: 24 viikon tutkimus

Valmisteesta johtuvat haitat, joita esiintyi yli 2% Zypadheraa saaneista potilaista

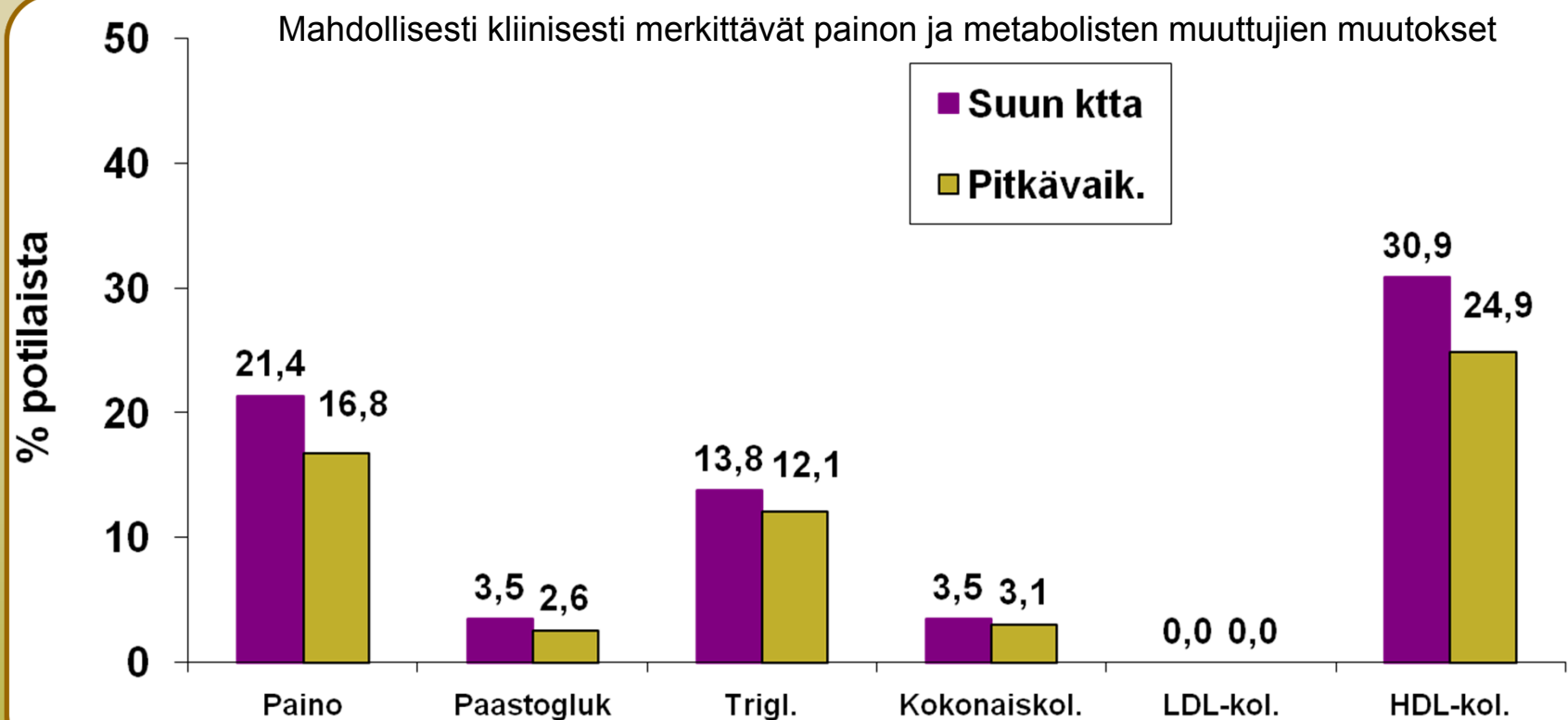
	ZYPADHERA %	Oraalinen olantsapiini %
Potilaat, joilla oli ≥ 1 haittaa	52.1	46.9
Painon nousu	7.2	7.5
Unettomuus	7.2	4.0
Nasofaryngiitti	4.3	4.3
Ahdistus	4.8	2.8
Päänsärky	3.2	4.3
Uneliaisuus	3.8	2.8
Injektiopaikan kipu	2.3	0.9
Harhat	2.3	0.6

Yllämainituissa haitoissa ei ollut ryhmien välillä tilastollisesti merkitseviä eroja

Zypadheralla raportoidut haittavaikutukset olivat yhdenmukaiset oraalisen olantsapiinin kanssa kun otetaan huomioon lääkkeiden antotapa

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

ZYPADHERA ja oraalinen olantsapiini: Samanlainen metabolinen profiili 24 viikon seurannassa

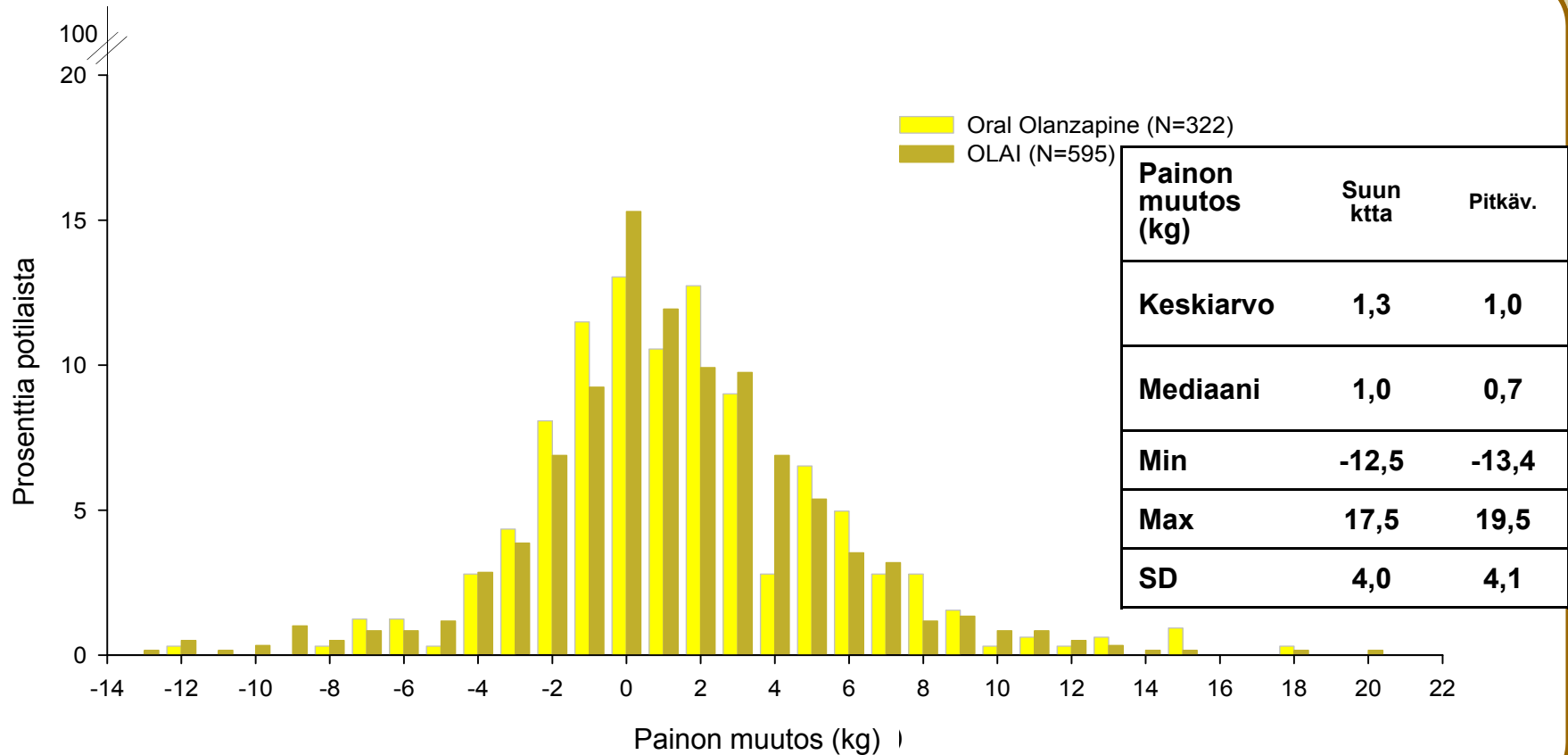


Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja

Määritelmät: paino $\geq 7\%$ muutos lähtöarvoon; paastoglukoosi ≥ 7 mmol/L jos lähtöarvo $< 5,56$ mmol/L; trigl. $\geq 2,26$ mmol/L jos lähtöarvo $< 1,69$ mmol/L; kokonaiskol. $\geq 6,21$ mmol/L jos lähtöarvo $< 5,17$ mmol/L; LDL-kol. $\geq 4,13$ mmol/L jos lähtöarvo $< 2,58$ mmol/L; HDL-kol. $< 1,03$ mmol/L jos lähtöarvo $\geq 1,03$ mmol/L

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

Painon muutokset yhtenäiset 24 viikon aikana: ZYPADHERA vs. oraalinen olantsapiini



Huom: Lähtöpaino mitattiin 4 – 8 viikon oraalisen olantsapiinihoidon jälkeen. Keskimääräinen painonlisäys tänä aikana oli ollut 1,06 kg.
OLAI = pitkävaikutteinen olantsapiini-injektio

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

ZYPADHERA: annosriippuvaliset muutokset

Kliinisessä 24 viikon kaksoissokkotutkimuksessa seurattiin kolmea ZYPADHERAn vakioannosta skitsofreniaa sairastavilla potilailla. Eri annosten välillä tilastollisesti merkitseviä muutoksia esiintyi seuraavissa tekijöissä:

	ZYPADHERA annos		
	150 mg/2 vk	405 mg/4 vk	300 mg/2 vk
Paino (kg) [†]	0.67	0.89	1.70*
Prolaktiini (µg/L) [†]	-5.61	-2.76	3.57 ^{*^}
Paasto triglyseridit [‡]	6.5%	9.8%	24.5% ^{*^}

[†]keskimääräinen muutos

[‡]muutos lähtötilanteen normaalista korkeaksi millä tahansa ajan hetkellä (%)

*p<0.05 versus 150 mg/2 vk OP Depot

[^]p<0.05 versus 405 mg/4 vk OP Depot

FDA website, accessed 3 Apr 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.

Metabolisten muuttujien seuranta

■ *Paino*

- Painon lisäys ≥ 7 % lähtöarvosta oli hyvin yleistä ja ≥ 15 % lähtöarvosta oli yleistä lyhytaikaisessa käytössä
- Lähtöpainon lisäys ≥ 25 % oli hyvin yleistä, kun potilaat käyttivät valmistetta pitkään.
- Painoa tulee seurata säännöllisesti, ts. olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, yhden, kahden ja kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen neljännesvuosittain.

■ *Hyperglykemia ja diabetes*

- Melko harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu hyperglykemiaa ja/tai diabeteksen puhkeamista tai pahenemista, mihin on toisinaan liittynyt ketoasidoosia ja koomaa, mukaan lukien muutama kuoleman tapaus.
- Millä tahansa psykoosilääkkeellä hoidettuja potilaita, mukaan lukien ZYPADHERA, tulee seurata hyperglykemian löydösten ja oireiden varalta. Diabetespotilailla tai riskitekijöiden vuoksi diabetesvaarassa olevilla potilailla tulee seurata säännöllisesti sokeritasapainoa.
- Asianmukainen kliininen seuranta on aiheellista käytössä olevien psykoosien hoito-ohjeiden mukaan, ts. plasman glukoosiarvon mittaus olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen vuosittain.

■ *Lipidimuutokset*

- Olantsapiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu lipidiarvojen epäsuotuisia muutoksia
- Lipidiarvojen muutokset tulee hoitaa kliinisesti asianmukaisella tavalla
- Millä tahansa psykoosilääkkeellä hoidetuilla potilailla, mukaan lukien ZYPADHERA, tulee seurata veren rasva-arvoja käytössä olevien psykoosien hoito-ohjeiden mukaan, ts. olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, yhden, kahden ja kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen joka viides vuosi.

Täydellisen tuoteinformaation saamiseksi tutustu ZYPADHERA valmisteyhteenvetoon

ZYPADHERA valmisteyhteenveto

Metabolisten muuttujien seuranta antipsykoottihoitoa saavilla potilailla

	Hoidon aloitus	4 vk	8 vk	12 vk	Neljännes- vuosittain	Vuosittain/ 5 v. välein
Sukutausta (diabetes, rasva- aineenvaihdunnan häiriöt)	X					X
Paino (indeksi)	X	X	X	X	X	
Vyötärön ympäryys	X					X
Verenpaine	X			X		X
Paastoplasman glukoosi	X			X		X
Rasva-arvot (Kol-tot, HDL, LDL, trig.)	X			X		X (5 v.)

Injektionjälkeinen oireyhtymä; kliiniset lääketutkimukset ennen myyntilupaa

ZYPADHERAn myyntilupaa edeltäneet kliiniset lääketutkimukset:

- > 2000 potilasta on saanut ZYPADHERAa
- > 50 000 injeksiota on annettu
- 0,07 % injektioista liittyi injektionjälkeinen oireyhtymä (noin 2 % potilaista)

- Jos hoitoyksikössä on 60 potilasta, joille annetaan 1 injektio joka toinen viikko, merkitsee 0,07 %:n ilmaantuvuus, että hoitoyksikköön on odotettavissa 1 tapaus vuodessa.

Mikä on injektionjälkeinen oireyhtymä?

Injektionjälkeinen oireyhtymä - IJO

- Liittyy suuriin olantsapiinin plasmapitoisuuksiin
- Oirekuva on yhdenmukainen suun kautta otetun olantsapiinin yliannoksen kanssa
- Useimmin potilaille ilmaantuvia oireita olivat:
 - **Delirium:** mukaan lukien sekavuus, disorientaatio, agitaatio, ahdistuneisuus sekä kognitiivisia häiriöitä
 - **Sedaatio:** vaihdellen lievästä koomaan (kesto pisimmillään 12h/yksi tapaus)
- Muita oireita olivat ekstrapyramidaalioireet, puheen sammaltaminen, ataksia, aggressiivinen käyttäytyminen, huimaus, heikotus, verenpaineen nousu tai kouristukset
- Alkuoireet tyypillisesti lieviä vaikeutuen asteittain ja/tai oireiden määrän lisääntyminen
- Muistuttaa alkoholi-intoksikaatiota

Oireiden alkuaikajankohta	Potilaista
< 60 minuuttia	~80%
1 - 3 tuntia	~ 20%
>3 tuntia	<5%

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

Injektion jälkeisen oireyhtymän kliininen kuva

Oireet (30 potilastapausta)	Esiintyi alku- oireena %	Esiintyi seuranta- aikana %
Sedaatio (Uneliaisuus, sedaatio, tajuttomuus)	40	87
Delirium (yhteensä)	47	97
Puhehäiriöt (dysartria)	23	70
Motoriset häiriöt (ataksia)	23	40
Kognitiiviset häiriöt (sekavuus, disorientaatio)	27	57
Ekstrapyramidaalioireet, akatisia, jännittyneisyys tai lihaskouristukset raajoissa	10	23
Agitaatio, vihamielisyys, ärtyneisyys, ahdistuneisuus, levottomuus ^a	7	30
Huonovointisuus (heikotus, huimaus, huono olo)	63	67
Verenpaineen nousu	3	7
Mahdollinen epileptiforminen kohtaaminen/kouristukset	0	7

^a Levottomuus voi myös olla ekstrapyramidaalioireiden ilmentymä (akatisia)

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

Potilaisen status ja toipuminen

Injektionjälkeisen oireyhtymän saaneilla potilailla:

- verenpaine ei laskenut kliinisesti merkittävästi
- ei hengityslamaa
- osalle potilaista (23 %) ilmaantui ohimenevää tajuttomuutta
- useimmat potilaat (77 %) otettiin sairaalaan seurantaa ja/tai hoitoa varten
- 2 potilasta intuboitiin varmuuden vuoksi parenteraalisesti annettujen bentsodiatsepiinivalmisteiden annon jälkeen (hengityslamaa ei ilmaantunut)
- samanaikaisesti käytetyt lääkkeet ja muut valmisteet eivät ole osoittautuneet riskitekijöiksi

Injektionjälkeisestä oireyhtymästä toipuminen:

- kaikki potilaat ovat toipuneet täysin eikä ole viitteitä pysyvistä haitoista
- täysi toipuminen kesti 1,5 – 72,0 tuntia
- noin 70% potilaista jatkoi ZYPADHERA-injektiohoitoa

Mahdolliset syyt/ mekanismi ja varotoimet

Injektionjälkeisen oireyhtymän mahdolliset syyt/ mekanismi

- ZYPADHERA liukenee paremmin vereen kuin kudostenesteeseen
- Jos lääke pääsee sekoittumaan riittävän suureen veritilavuuteen osa annoksesta vapautuu nopeasti (“rapid release”). Tämä johtuu mahdollisesti:
 - osa injektioista on mennyt verisuoneen
 - huomattava verisuonivaurio im-injektion aikana (suoni lävistynyt tai vaurioitunut)
 - huomattava injektiokohdan verenvuoto

Varotoimet injektion annossa

- Injektionjälkeisen oireyhtymän riski on olemassa aina kun potilas saa ZYPADHERA-injektion
 - Oikea injektiotekniikka on tärkeää
 - Annettava syvälle pakaralihakseen
 - Ei saa antaa laskimoon, ihon alle eikä hartialihakseen
- Aspiroi ennen injektion antamista ja varmista ettei verta aspiroidu ruiskuun

Injektionjälkeisen oireyhtymän hoito ja antipsykoottihoito sen jälkeen

Injektionjälkeisen oireyhtymän hoito

- Hoidetaan oireenmukaisesti
- Potilaan tiivistä valvontaa ja seuranta jatketaan, kunnes oireet ovat hävinneet
- Jos parenteraaliset bentsodiatsepiinit ovat tarpeen injektion jälkeisten haittojen hoidossa, on suositeltavaa seurata potilaan kliinistä tilaa huolellisesti liiallisen sedaation ja sydän- ja hengitystoiminnan lamaantumisen varalta

Injektionjälkeisen oireyhtymän jälkeen

- Mikäli Zypadhera-hoitoa jatketaan
 - Seuraava injektio annetaan alkuperäisen aikataulun mukaan tai aikaisemmin, jos tähän on kliinisesti aihetta ja sairauden oireet vaikeutuvat
 - Väliaikaisesti voidaan harkita lisälääkityksenä tablettimuotoista olantsapiinia
- Mikäli Zypadhera-hoito keskeytetään
 - ZYPADHERA-valmisteen teho säilyy jonkin aikaa vielä lääkkeen lopettamisen jälkeen (puoliintumisaika 30 vrk).
Vaihtoehtoinen lääkehoito voidaan aloittaa potilaan kliinisen tarpeen mukaan

Varotoimet

Koskee jokaista ZYPADHERA-injektiota

Injektion jälkeen:

- Injektion jälkeen asianmukaisen koulutuksen saanut henkilö seuraa potilasta terveydenhuollon yksikössä ainakin 3 tunnin ajan
 - Potilaan tulisi olla tilassa, jossa hänet voidaan nähdä ja/tai kuulla
 - On suositeltavaa, että potilas tarkistetaan ainakin tunneittain injektion jälkeisen oireyhtymän oireiden varalta

Juuri ennen terveydenhuollon toimipaikasta poistumista:

- On varmistettava, että potilas on valpas, orientoitunut ja ettei hänellä ole mitään oireita eikä löydöksiä, jotka viittaavat olantsapiiniyliannokseen
 - Mikäli yliannosta epäillään, huolellista lääketieteellistä seurantaa ja valvontaa jatketaan, kunnes tutkimus osoittaa, ettei oireita tai löydöksiä enää esiinny
 - 3 tunnin seurantaa jatketaan kliinisin perustein niillä potilailla, joilla havaitaan olantsapiiniyliannokseen viittaavia oireita tai löydöksiä
- Ohjeistetaan potilaita tarkkailemaan IJO:n oireita jäljellä olevan vuorokauden ajan sekä neuvotaan mistä he saavat apua tarvittaessa

Terveydenhuollon toimipaikasta poistumisen jälkeen:

- Potilaiden tulee välttää autolla ajamista ja koneiden käyttöä sen vuorokauden aikana, jona he saivat injektion