



# ZYPADHERA

Olantsapiinipamoatti, injektiokuiva-aine ja liuotin  
depotsuspensiota varten



# 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***

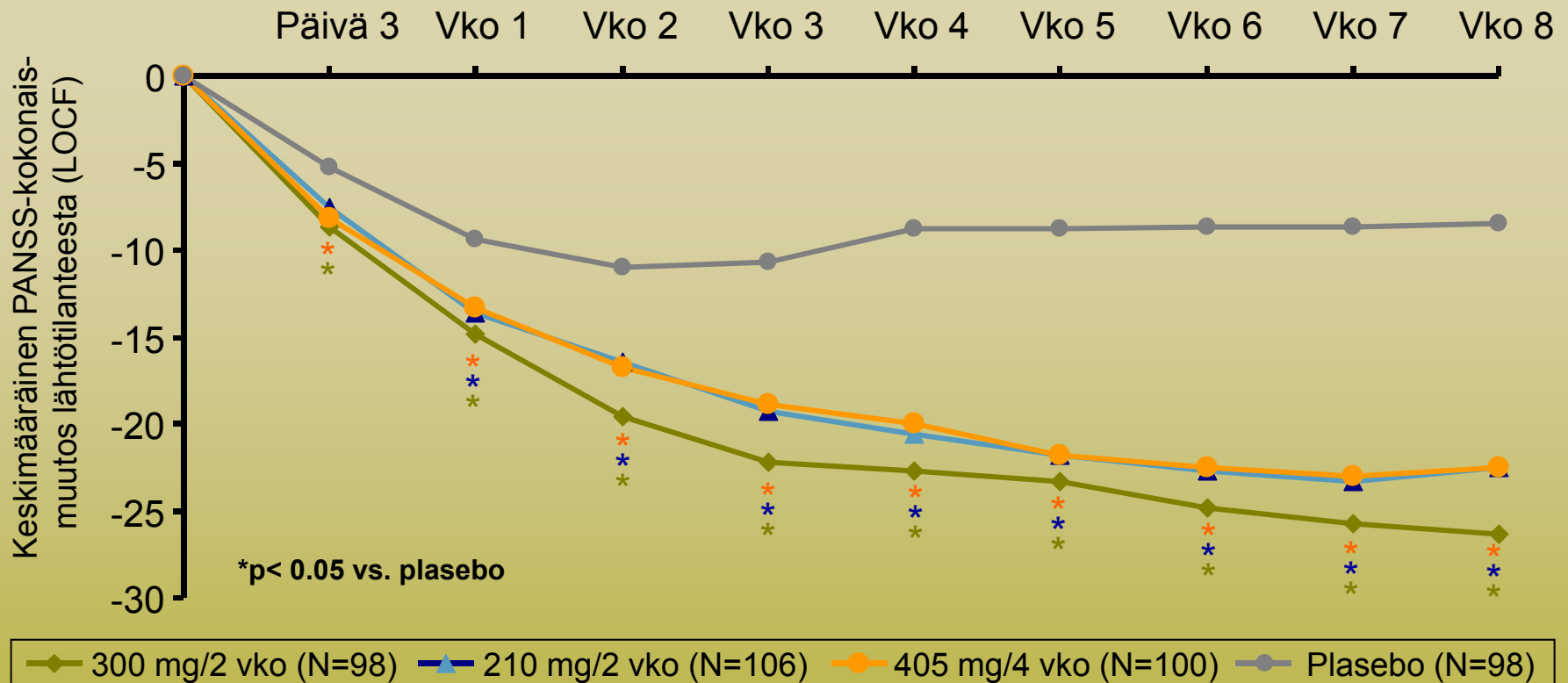
# ZYPADHERA ja Zyprexa IM –

*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**

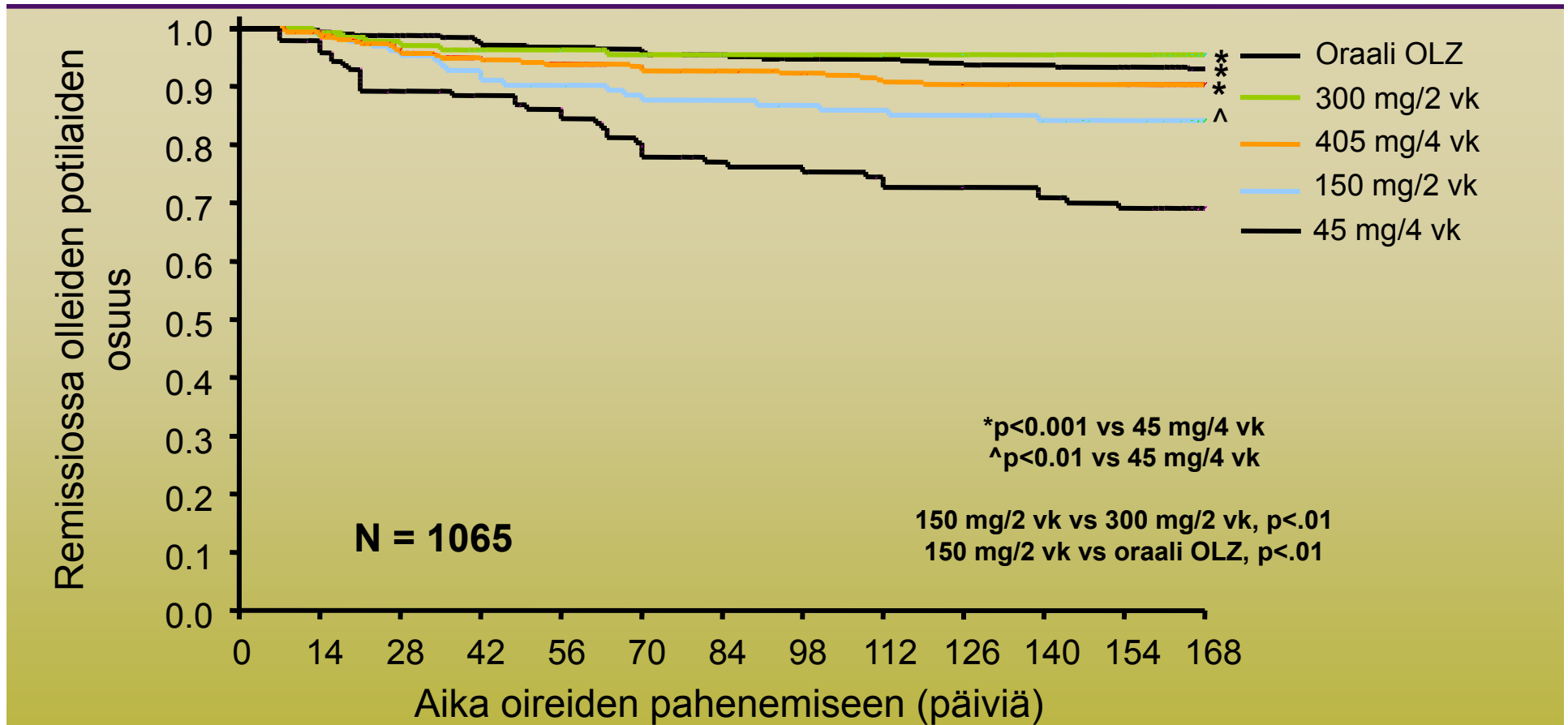
**Toissijainen päätepiste : tilastollisesti merkitsevästi eroava 3. päivänä 2 annoksen osalta**

**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<sup>†</sup> 24 viikon aikana



**Tutkimuksen aikana potilaille ei sallittu oraalista antipsykootti lisälääkitystä**

<sup>†</sup>Oireiden paheneminen määriteltiin positiivisten oireiden lisääntymisenä tai sairaalaan joutumisena positiivisten oireiden takia

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



# ZYPADHERAn siedettävyys verrattavissa oraaliseen olantsapiiniin: 24 viikon tutkimus

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

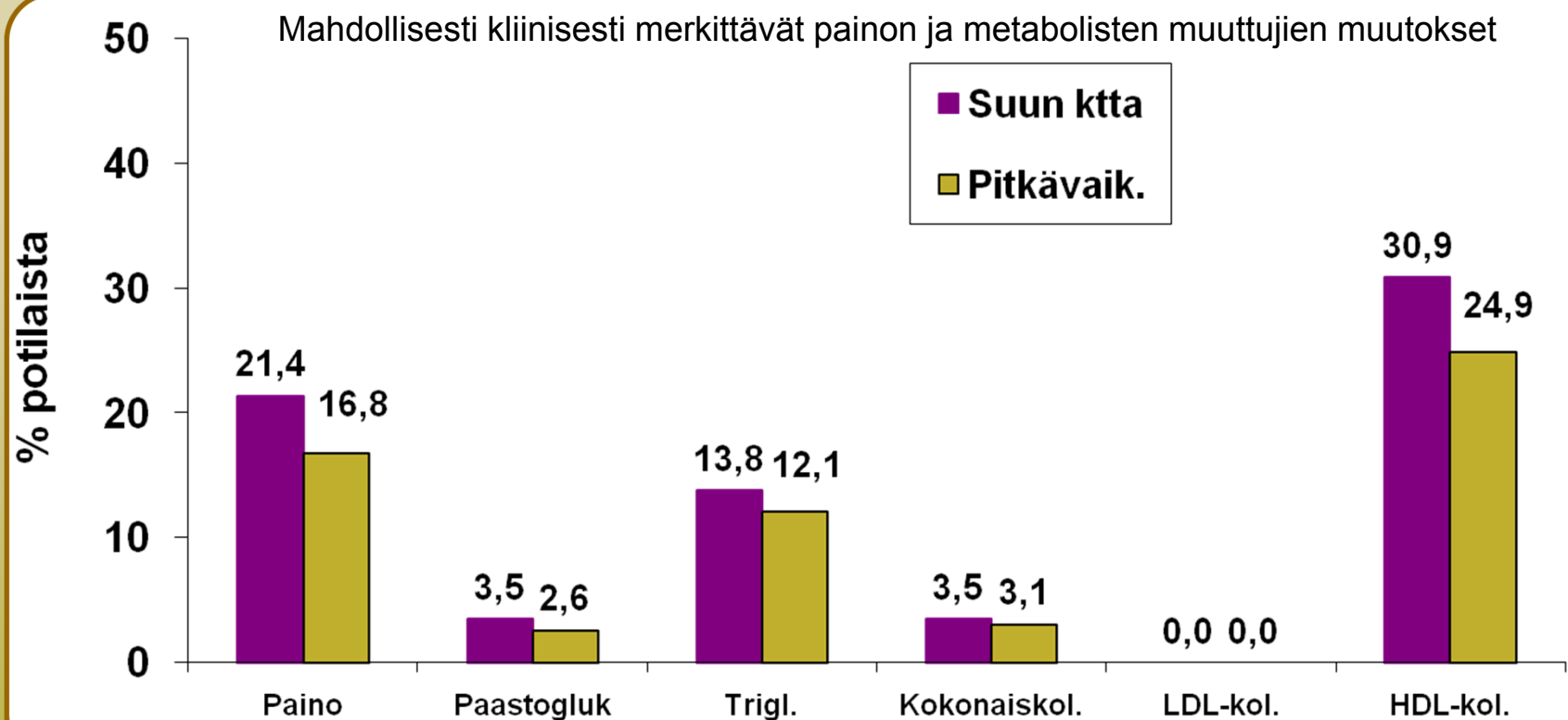
	ZYPADHERA %	Oraalinen olantsapiini %
<b>Potilaat, joilla oli <math>\geq 1</math> haittaa</b>	52.1	46.9
<b>Painon nousu</b>	7.2	7.5
<b>Unettomuus</b>	7.2	4.0
<b>Nasofaryngiitti</b>	4.3	4.3
<b>Ahdistus</b>	4.8	2.8
<b>Päänsärky</b>	3.2	4.3
<b>Uneliaisuus</b>	3.8	2.8
<b>Injektiopaikan kipu</b>	2.3	0.9
<b>Harhat</b>	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

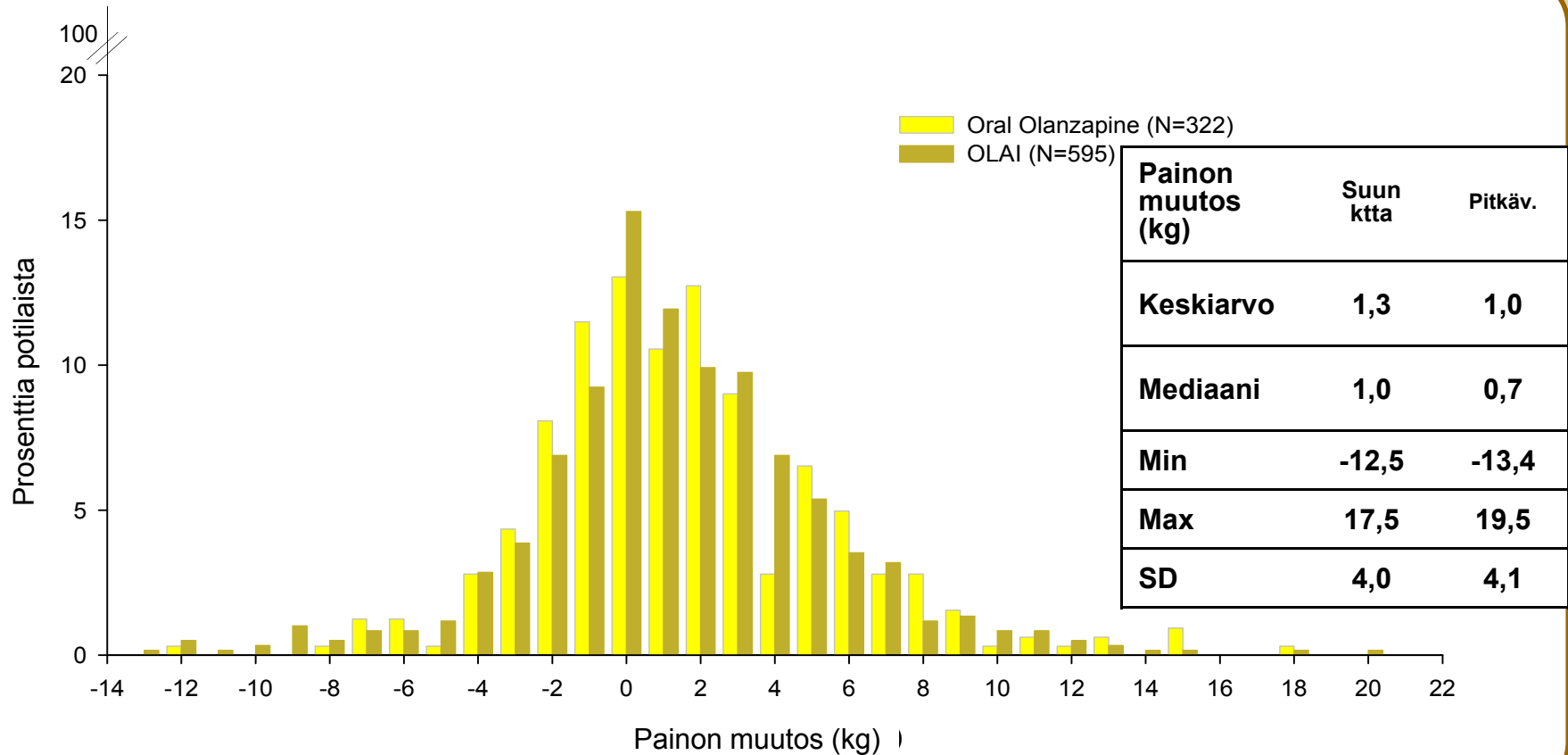


## Ryhmiä välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja

Määritelmät: paino  $\geq 7\%$  muutos lähtöarvoon; paastoglukoosi  $\geq 7$  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. oraallinen 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) <sup>†</sup>	0.67	0.89	1.70*
Prolaktiini (µg/L) <sup>†</sup>	-5.61	-2.76	3.57 <sup>*^</sup>
Paasto triglyseridit <sup>‡</sup>	6.5%	9.8%	24.5% <sup>*^</sup>

<sup>†</sup>keskimääräinen muutos

<sup>‡</sup>muutos lähtötilanteen normaalista korkeaksi millä tahansa ajan hetkellä (%)

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

<sup>^</sup>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  $\geq 7$  % lähtöarvosta oli hyvin yleistä ja  $\geq 15$  % lähtöarvosta oli yleistä lyhytaikaisessa käytössä
- Lähtöpainon lisäys  $\geq 25$  % 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 %
<b>Sedaatio</b> (Uneliaisuus, sedaatio, tajuttomuus)	40	87
<b>Delirium</b> (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*	7	30
Huonovointisuus (heikotus, huimaus, huono olo)	63	67
Verenpaineen nousu	3	7
Mahdollinen epileptiforminen kohtaus/kouristukset	0	7

<sup>a</sup> 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