

ZypAdhera

*Olanzapină pulbere și solvent pentru
suspensie injectabilă cu eliberare prelungită*



**CHEPLA
PHARM**

Pacienți tratați cu antipsihotice depot...

- Ar putea fi pacienți care au experimentat multiple **recăderi** în trecut și/sau spitalizări recente
- Ar putea avea în trecut **multiple recăderi** sub tratament oral
- Sunt **necomplianți** la tratament oral
- Pot fi **simptomatici**: simptome pozitive și/sau negative
- Ar putea avea o **lipsă a conștienței bolii**

Factori adiționali

Schimbări în echipa terapeutică
Abuz de substanțe
Complexitatea regimului medicamentos

Lipsa unei eficiențe adecvate
Probleme cu tolerabilitatea medicației
Un sistem de suport neadecvat

Vă prezentăm opțiunea terapeutică ZypAdhera

ZypAdhera este indicată în tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie care au fost stabilizați suficient în timpul tratamentului fazei acute cu olanzapină administrată oral

- Olanzapină în formă injectabilă cu eliberare prelungită
- Opțiuni de administrare la 2 și 4 săptămâni
- Nu necesită terapie orală suplimentară
- Eficacitate începând cu prima săptămână de tratament
- Eficacitate similară olanzapinei orale observată pe o perioadă de 24 săptămâni
- Siguranță similară olanzapinei orale, exceptând sindromul post-injectare

Pentru informațiile complete de prescriere și profilul de siguranță, vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului ZypAdhera

Conținutul instructajului

La sfârșitul acestui instructaj, veți putea să:

- ✓ Descrieți ce este ZypAdhera și modalitatea de acțiune
- ✓ Să descrieți eficacitatea ZypAdhera la pacienții cu schizofrenie simptomatici și stabilizați
- ✓ Identificați un eveniment de tipul sindromului post injectare în practica clinică
- ✓ Controlați riscul unui sindrom post injectare
- ✓ Acționați în cazul apariției unui sindrom post injectare
- ✓ Faceți diferența între ZypAdhera și Zyprexa pentru administrare intramusculară și să evitați erorile de tratament
- ✓ Monitorizați pacienții din punct de vedere metabolic
- ✓ Înțelegeți opțiunile de dozare pentru ZypAdhera

ZypAdhera

- **Olanzapină administrată prin injectare intramusculară profundă în zona gluteală**
 - A nu se injecta în mușchiul deltoid
- **Se administrează o dată la fiecare 2 sau 4 săptămâni**
 - Practic insolubilă în apă
 - Se dizolvă lent la locul injectiei
- **Sunt disponibile flacoane cu 3 concentrații diferite (210 mg, 300 mg, 405 mg)**
 - Concentrația suspensiei după reconstituire este de 150 mg/ml



ZypAdhera și Zyprexa IM –

*Deși olanzapina este **substanța activă** în ambele cazuri și ambele medicamente se injectează intramuscular, indicațiile sunt diferite*

Categoria	ZypAdhera	Zyprexa IM
Indicația	tratament de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie care au fost stabilizați suficient în timpul tratamentului fazei acute cu olanzapină administrată oral	agitație asociată cu schizofrenie/ episod maniacal
Denumirea generică	olanzapină pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită	olanzapină injectabilă
Formulă	suspensie de pamoat de olanzapină	olanzapină soluție
Tehnică de injectare	IM, doar în zona gluteală	IM
Posologie	150 mg/2 săpt., 210 mg/2 săpt., 300 mg/2 săpt., 405 mg/4 săpt.	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg
Culoarea capacului flaconului și a textului de pe ambalaj	cărămiziu (210 mg), verde-cenușiu pal (300 mg) sau albastru (405 mg)	purpurie
Reconstituirea	cu solvent special, furnizat în ambalaj	cu apă pentru preparate injectabile
Aspectul medicamentului în seringă	galben opac	galben clar (limpede)

Medicii trebuie să respecte practicile de prescriere.

Doza aproximativă corespondentă între ZYPADHERA și Olanzapina orală

Doza de olanzapină orală	ZYPADHERA la 2 săptămâni*	ZYPADHERA la 4 săptămâni*
10 mg/zi	150 mg	300 mg
15 mg/zi	210 mg	405 mg
20 mg/zi	300 mg	—

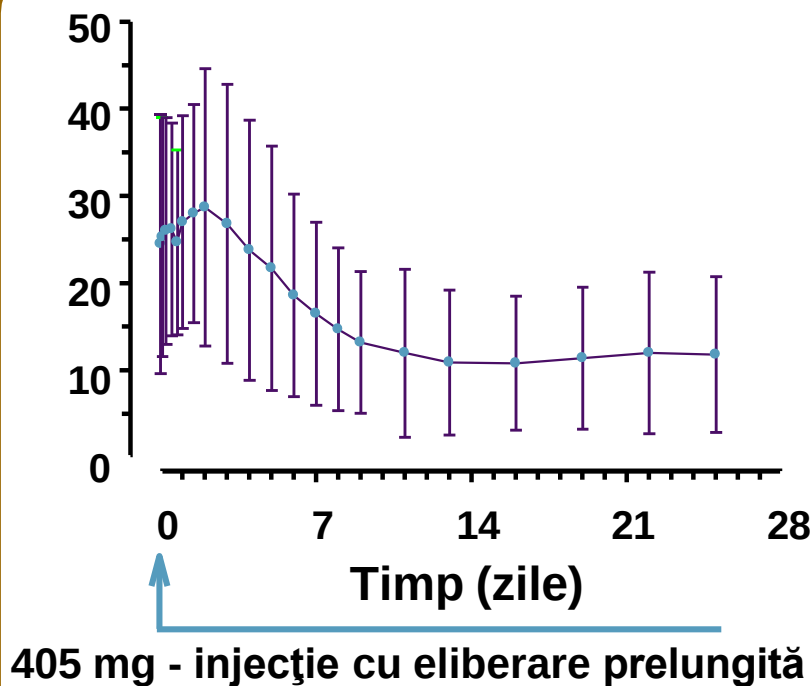
***după 2 luni de tratament**

Pentru informații detaliate legate de dozare, vă rugăm consultați Sumarul caracteristicilor produsului

Valorile medii ale concentrațiilor plasmatiche pentru o injecție ZYPADHERA

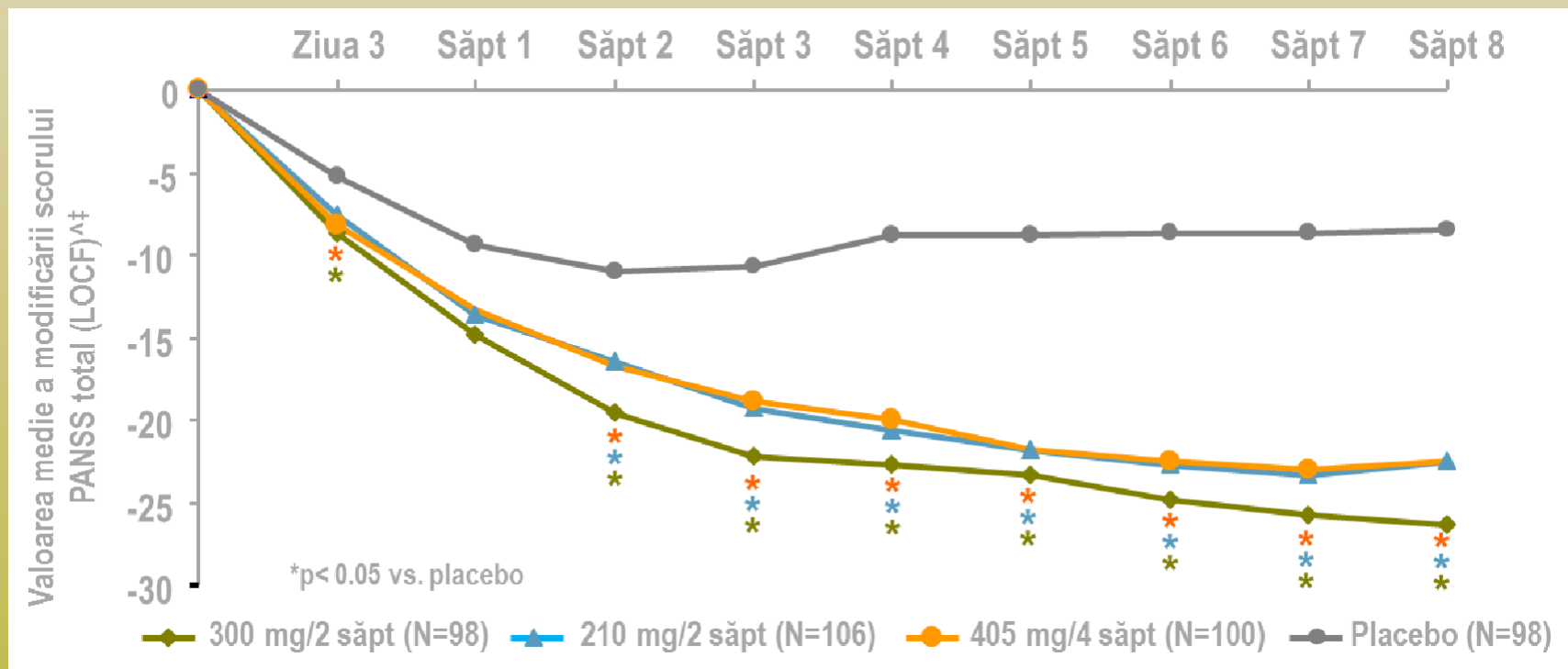
ZYPADHERA 405 mg¹

Olanzapină [ng/mL]



1 FDA website, accessed 8 May 2013: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4338s1-00-index.htm>

Modificarea medie a scorului PANSS Total la pacienții cu schizofrenie tratați cu ZypAdhera sau placebo

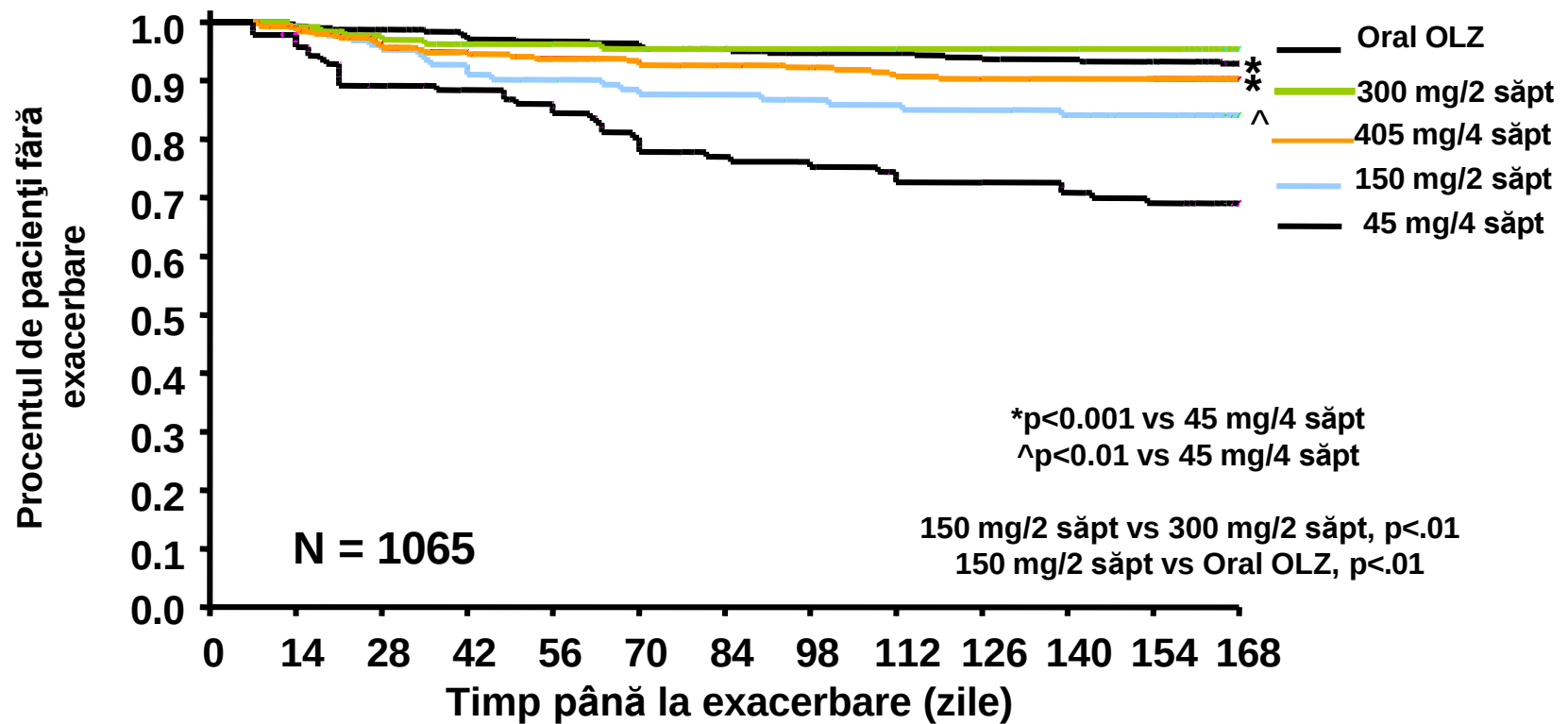


Nu a fost permisă suplimentarea cu antipsihotic oral în niciun moment pe durata studiului

[^]obiectiv primar: valoarea medie a reducerii PANSS la endpoint (8 săptămâni) față de momentul inițial
parametri secundari de eficacitate semnificativi în ziua 3 pentru ambele dozaje
parametri secundari de eficacitate semnificativi în ziua 7 pentru toate cele 3 dozaje

[†]LOCF = Last Observation Carried Forward

Timpul până la exacerbare[‡] cu ZYPADHERA și Olanzapină orală până la 24 de săptămâni



Nu a fost permisă suplimentarea cu antipsihotic oral în niciun moment pe durata studiului

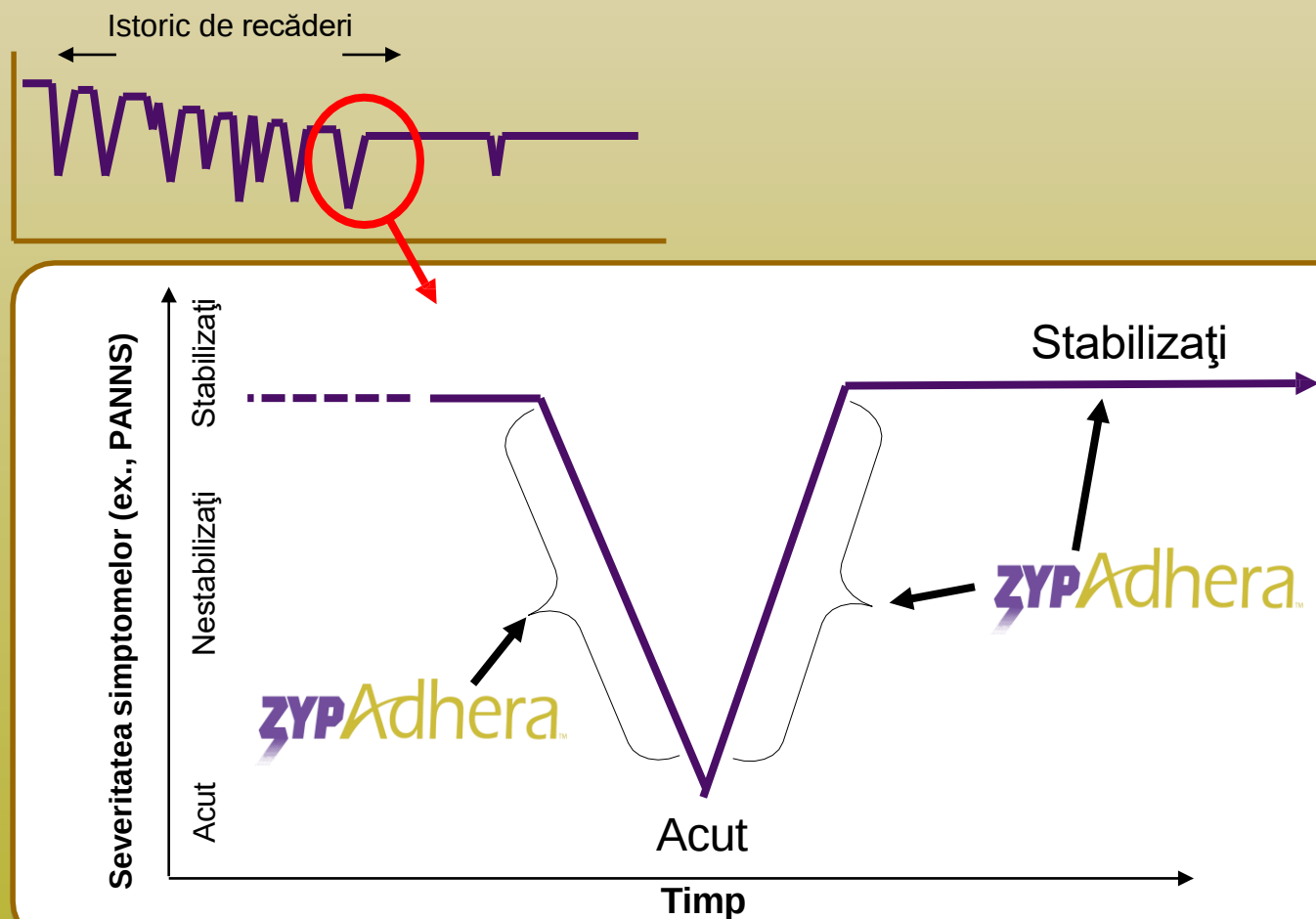
[‡] Exacerbarea a fost definită ca o înrăutățire a simptomelor pozitive sau spitalizare pentru simptome pozitive

Rezumat:

Beneficiile tratamentului cu ZypAdhera

- Eficacitate din primele 8 săptămâni, așa cum rezultă din studiu de fază acută, ce a inclus pacienți simptomatici
- Eficacitate similară cu cea a olanzapinei administrată oral, observată pe parcursul a 24 de săptămâni de tratament de menținere
- Nu este necesară suplimentarea cu antipsihotic oral
- Posibilitate de administrare la 2 și 4 săptămâni

Posibil tratament cu ZYPADHERA



Profil de siguranță comparabil între ZYPADHERA și Olanzapina orală: studiu pe 24 de Săptămâni

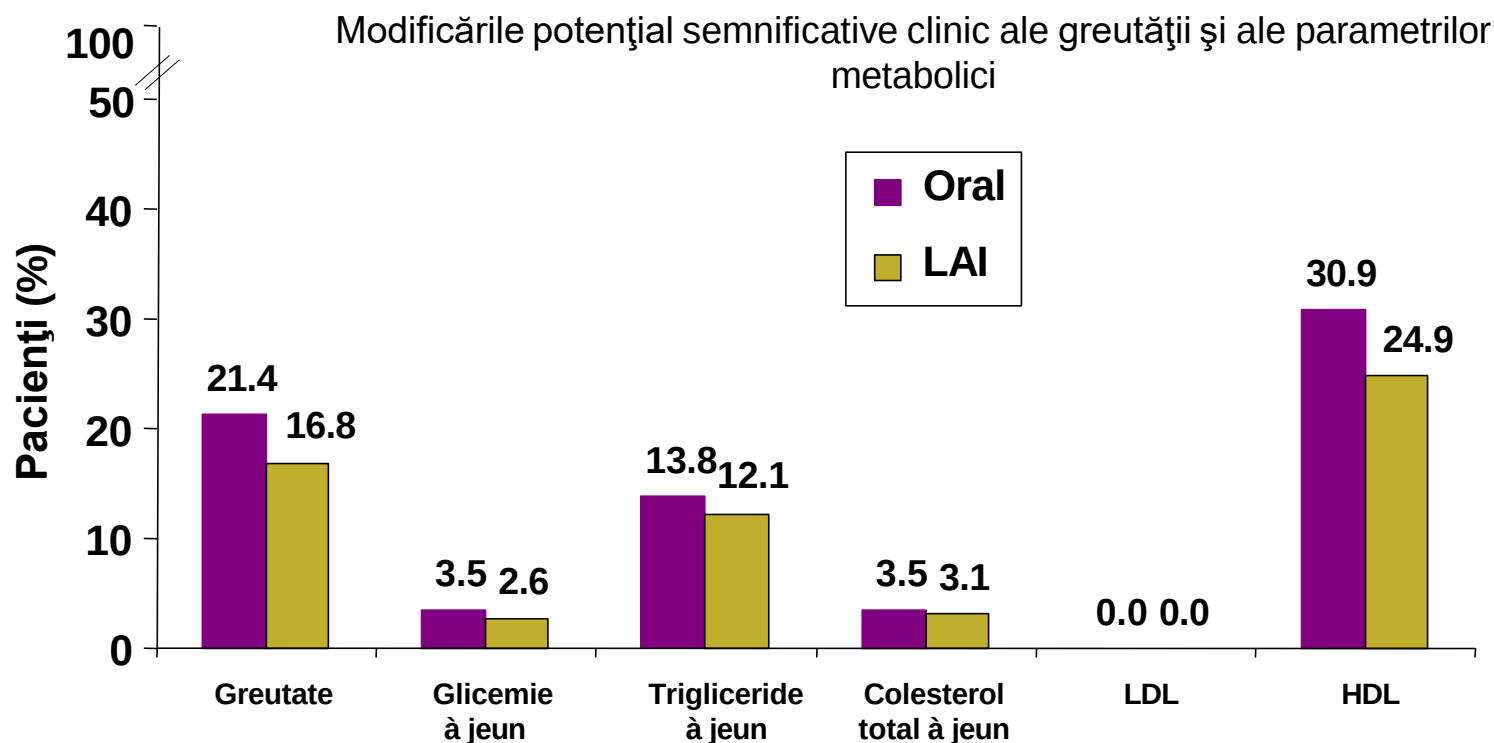
Reacții adverse apărute în timpul tratamentului >2% în cazul pacienților tratați cu ZYPADHERA

	ZYPADHERA %	Oral Olanzapine %
Pacienți cu ≥1 reacție adversă	52,1	46,9
Creștere în greutate	7,2	7,5
Insomnie	7,2	4,0
Nazofaringită	4,3	4,3
Anxietate	4,8	2,8
Cefalee	3,2	4,3
Somnolență	3,8	2,8
Durere la locul injectării	2,3	0,9
Halucinații	2,3	0,6

Diferențele nu au avut semnificație statistică

RA raportate la ZypAdhera au fost corelate cu cele raportate la olanzapina orală, luând în considerare metoda de administrare.

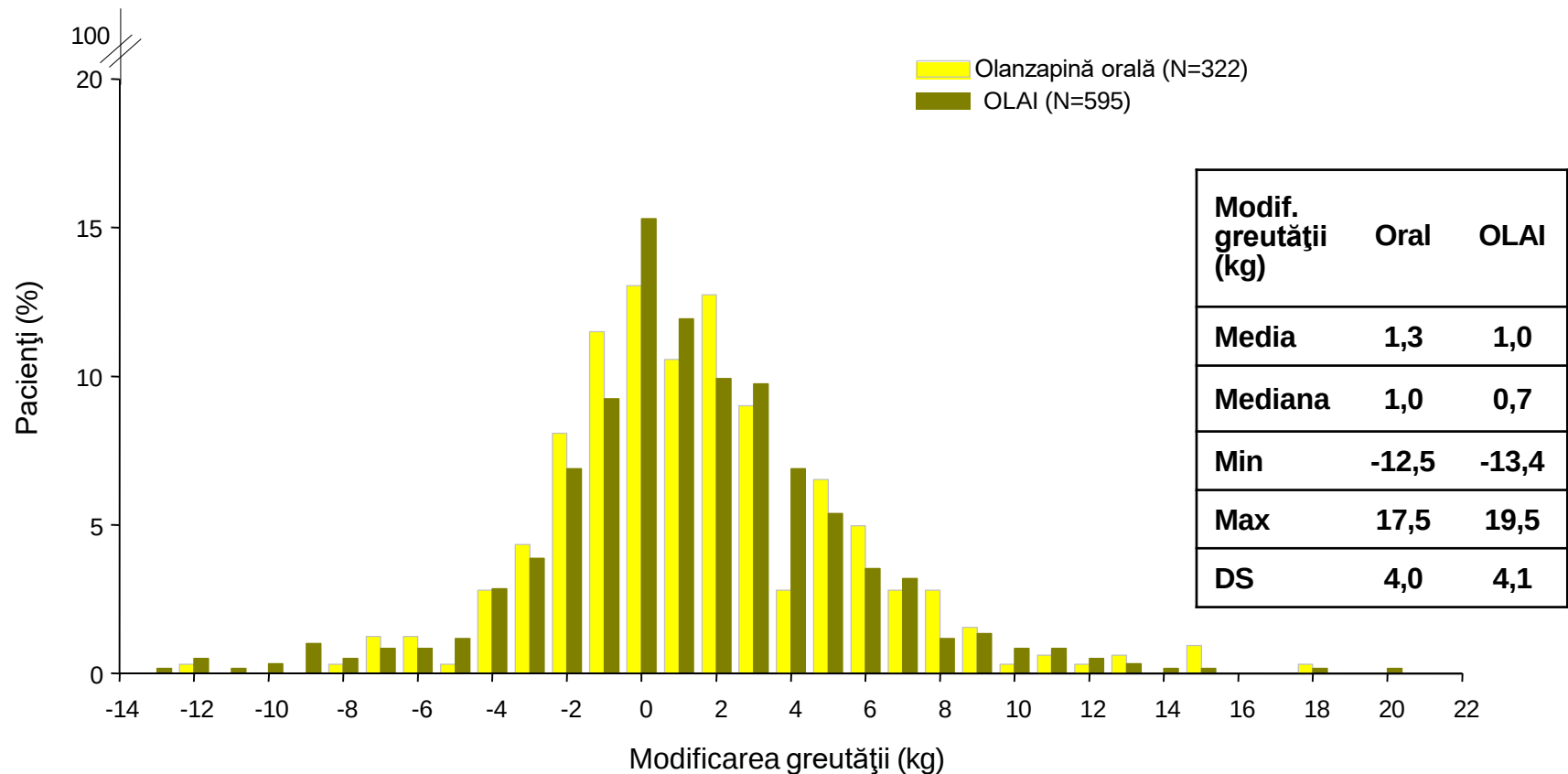
Profil metabolic al ZypAdhera similar cu cel al olanzapinei orale, observat pe o perioadă de 24 săptămâni



Fără diferențe semnificative între grupuri

Definițiile modificărilor potențial semnificative clinic: greutate, modificare $\geq 7\%$ față de momentul inițial; glicemie à jeun ≥ 7 mmol/l după o valoare la momentul inițial $< 5,56$ mmol/l; trigliceride à jeun $\geq 2,26$ mmol/l după o valoare la momentul inițial $< 1,69$ mmol/l; colesterol total à jeun $\geq 6,21$ mmol/l după o valoare la momentul inițial $< 5,17$ mmol/l; colesterol LDL à jeun $\geq 4,13$ mmol/l după o valoare la momentul inițial $< 2,58$ mmol/l; colesterol HDL à jeun $< 1,03$ mmol/l după o valoare la momentul inițial $\geq 1,03$ mmol/l.

Modificare similară a greutatei sub tratamentul cu ZypAdhera vs olanzapină orală la 24 de săptămâni



Atenție: valoarea inițială este după 4-8 săpt. de olanzapină orală. Creșterea medie în greutate în cursul acestei perioade de introducere a fost 1,06 kg. OLAI = Olanzapine long-acting injection (Olanzapină injecție cu eliberare prelungită)

Modificări corelate cu doza de ZypAdhera

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu doză fixă, cu durată de 24 de săptămâni, care a comparat 3 doze de ZypAdhera la pacienți cu schizofrenie, au fost observate diferențe semnificative statistic pentru rezultatele de siguranță de mai jos.

	Doza de ZypAdhera		
	150 mg/2 săpt.	405 mg/4 săpt.	300 mg/2 săpt.
Greutatea (kg) [†]	0,67	0,89	1,70*
Prolactina (μg/l) [†]	-5,61	-2,76	3,57 ^{*^}
Trigliceridele à jeun [‡]	6,5%	9,8%	24,5% ^{*^}

[†]modificarea medie

[‡] modificarea de la valoarea inițială normală la valoare crescută în orice moment (%)

*p<0,05 versus 150 mg/2 săpt. OP Depot

[^]p<0,05 versus 405 mg/4 săpt. OP Depot

Monitorizarea metabolică

■ GREUTATE CORPORALĂ

- Creșterea în greutate de $\geq 7\%$ față de greutatea inițială a fost foarte frecventă, iar creșterea $\geq 15\%$ față de inițial a fost frecventă în cursul tratamentului de scurtă durată.
- Creșterea în greutate $\geq 25\%$ față de greutatea inițială a fost foarte frecventă la expunerea pe termen lung.
- **Greutatea corporală trebuie monitorizată regulat, de ex. inițial, la 4, 8 și 12 săptămâni după inițierea tratamentului cu olanzapină și apoi trimestrial.**

■ HIPERGLICEMIA ȘI DIABETUL ZAHARAT

- Hiperglicemia și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat asociate în mod ocazional cu cetoacidoză sau comă, ca și unele cazuri fatale au fost raportate rar.
- **Pacienții tratați cu un antipsihotic, inclusiv ZypAdhera, trebuie monitorizați din punctul de vedere al simptomelor hiperglicemiei, iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet trebuie monitorizați în mod regulat pentru înrăutățirea controlului glicemic.**
- **Monitorizarea clinică adecvată este recomandată în concordanță cu ghidurile de utilizare a antipsihoticelor, de ex. măsurarea glicemiei inițial, la 12 săptămâni după inițierea tratamentului cu olanzapină și apoi anual.**

■ MODIFICAREA LIPIDELOR

- Modificări nedorite ale lipidelor au fost observate la pacienții tratați cu olanzapină.
- Anomaliile lipidice trebuie urmărite clinic în mod adecvat.
- **La pacienții tratați cu orice antipsihotic, inclusiv ZypAdhera, trebuie monitorizate regulat lipidele, în concordanță cu ghidurile de utilizare a antipsihoticelor, de ex. inițial, la 12 săptămâni după inițierea tratamentului cu olanzapină și apoi la fiecare 5 ani.**

Pentru informații complete de prescriere și siguranță, accesați RCP ZypAdhera.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000890/WC500054429.pdf

accesat la data de 3 aprilie 2013

Recomandări de monitorizare a pacienților tratați cu antipsihotice

Monitorizarea corespunzătoare a greutății, glicemiei și fracțiunilor lipidice:

- Vă rugăm să consultați *ghidurile naționale sau locale* de monitorizare a pacienților tratați cu antipsihotice
- Dacă nu există ghiduri naționale sau locale, puteți consulta ghidurile *American Diabetic Association* sau ale *American Psychiatric Association*, pentru recomandări corespunzătoare de monitorizare metabolică

Sindromul post-injectare în studiile clinice efectuate înainte de punerea pe piață

În studiile clinice efectuate înainte de punerea pe piață cu ZypAdhera

- Au primit ZypAdhera >2000 de pacienți
- S-au administrat >40.000 de injecții
- Sindromul post-injectare a apărut la un procent de 0,07% dintre injecțiile administrate
(1,4% dintre pacienți)*
 - Într-o clinică cu 60 de pacienți care primesc o injecție la fiecare 2 săptămâni, incidența de 0,07% sugerează că în clinică s-ar putea înregistra un eveniment/an

Ce este sindromul post-injectare?

Sindromul post-injectare

- Asociat cu concentrațiile plasmatice prea mari ale olanzapinei
- Prezentare concordantă cu multe din simptomele supradozajului cu olanzapină orală
- Cei mai mulți pacienți au dezvoltat simptome de:
 - *Delirium*, incluzând confuzie, dezorientare, anxietate și alte afectări cognitive și/sau
 - *Sedare*, cu severitate de la ușoară până la comă (durând într-un singur caz până la 12 ore)
 - Alte simptome ce au fost semnalate au inclus simptome extrapiramidale, dizartrie, ataxie, agresivitate, amețeală, slăbiciune, hipertensiune arterială sau convulsii
- De obicei a debutat cu simptome mai ușoare, care progresează ca severitate și/sau număr
- Tabloul clinic poate fi similar cu cel din intoxicația alcoolică

Timpul până la debutul simptomelor	Pacienți
<60 de minute	~ 80%
1 până la 3 ore	~ 20%
>3 ore	<5% (un caz)

Manifestările clinice ale sindromului post injectare

Grupuri de simptome (N=30 cazuri)	Apărute inițial %	Apărute în orice moment %
Sedare (somnolență, sedare, inconștiență)	40	87
Delirium (combinat)	47	97
Afectarea vorbirii (disartrie)	23	70
Afectare motorie (ataxie)	23	40
Afectare cognitivă (confuzie, dezorientare)	27	57
Sd extrapiramidal, akatisie, tensiune sau crampe în extremități	10	23
Agitație, agresivitate, iritabilitate, anxietate, neliniște*	7	30
Stare generală de rău (slăbiciune, amețeală, rău)	63	67
Hipertensiune	3	7
Posibile convulsii	0	7

*neliniștea poate fi de asemenea o manifestare a sd extrapiramidal (akatisie)

Statusul medical și recuperarea

La pacienții care dezvoltă evenimente ale sindromului post-injectare:

- Nu s-au observat scăderi semnificative clinic ale tensiunii arteriale
- Nu s-a observat depresie respiratorie
- Unii pacienți (aproximativ 20%) au avut episoade de pierdere temporară a conștienței
- Majoritatea pacienților (aproximativ 80%) au fost spitalizați pentru continuarea observării și/sau tratamentului
- Doi pacienți au fost intubați profilactic după administrarea parenterală de benzodiazepine (nu s-a consemnat depresie respiratorie)
- Nu s-a evidențiat o relație între eveniment și medicamente sau substanțe administrate concomitent.

Recuperarea pacienților care au avut sindrom post-injectare:

- Toți pacienții s-au recuperat fără sechele de durată sau permanente vizibile
- Timpul până la recuperarea completă a fost între 1,5 și 72 de ore
- Aproximativ 70% dintre pacienți au continuat să primească injecții cu ZypAdhera

Mecanismul posibil sau cauzalitatea și precauții de siguranță la administrarea injecției

■ Etiopatogenia sindromului post-injectare

- ZypAdhera este mai solubilă în sânge decât în mușchi
- Contactul cu un volum substanțial de sânge duce la o “eliberare mai rapidă” a unei părți din doza administrată, cauzată probabil de
 - Injectarea parțială în vase de sânge
 - Lezarea vasculară semnificativă în cursul injecției (înțepare sau perforare)
 - Sângerare semnificativă la locul injecției

■ Precauții de siguranță la administrarea injecției

- Riscul de producere a sindromului post-injectare este prezent la fiecare injecție cu ZypAdhera
- Este importantă folosirea unei tehnici adecvate de injectare
 - Administrare prin injecție intramusculară profundă în zona gluteală
 - A nu se injecta intravenos, subcutanat sau în deltoid
 - După introducerea acului se aspiră în seringă pentru a se asigura că nu apare sânge

Managementul clinic și tratamentul antipsihotic ulterior

Managementul sindromului post-injectare

- Tratament simptomatic
- Se continuă supravegherea medicală atentă și monitorizarea până la remiterea simptomelor

Dacă după un eveniment de tip sindrom post-injectare

- se continuă tratamentul cu ZypAdhera
 - Injecția următoare poate fi administrată conform programării sau mai devreme dacă este indicată clinic pentru exacerbaria simptomelor
 - Se poate lua în considerare suplimentarea orală temporară
- se întrerupe administrarea ZypAdhera
 - Efectele ZypAdhera se vor menține un timp după întrerupere
 - Se poate institui tratament cu un medicament alternativ, dacă este indicat clinic

Măsuri de siguranță

La fiecare injecție cu ZypAdhera —

După injectare

- Pacienții trebuie observați într-un serviciu medical de personal calificat timp de cel puțin 3 ore.
 - Pacientul trebuie poziționat astfel încât să poată fi văzut și/sau auzit.
 - Se recomandă verificarea cel puțin la interval de o oră a semnelor unui posibil sindrom post injectare.

Imediat înainte de părăsirea serviciului medical:

- Confirmarea faptului că pacientul este alert, orientat și că lipsește orice semn sau simptom de supradozaj
 - Dacă se suspectează supradozajul, trebuie continuate supravegherea și monitorizarea medicale până când examinarea remiterea semnelor și a simptomelor.
 - Perioada de observație de 3 ore trebuie extinsă dacă pacientul prezintă orice semn sau simptom ce ar putea sugera supradozarea cu olanzapină.
- Sfătuți pacienții să fie vigilenți asupra simptomelor sindromului post injectare pentru restul zilei și să poată obține ajutor la nevoie.

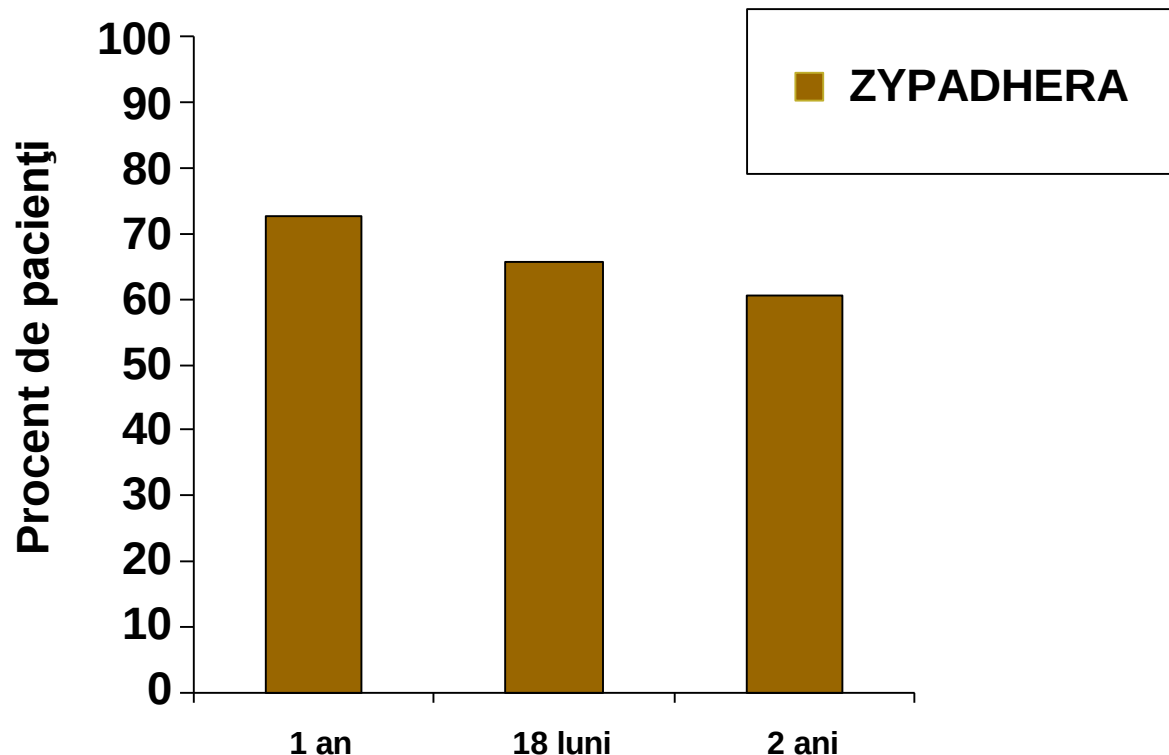
După părăsirea serviciului medical:

- Pacienții nu trebuie să conducă sau să manipuleze utilaje pentru restul zilei.

Beneficii vs riscuri - ZYPADHERA

Beneficii	Riscuri
■ Eficacitate dovedită în schizofrenie ■ Nu este necesară suplimentarea orală ■ Dozare flexibilă 2 până la 4 săptămâni	■ Profil de siguranță similar Zyprexa, în afară de evenimentele legate de modul de administrare ■ Sindromul de postinjectare ■ Perioada de observație și precauții
Evaluați profilul de siguranță și potențialele beneficii pentru pacienții care necesită un tratament injectabil	

66% dintre pacienți continuă tratamentul cu ZYPADHERA după 18 luni



Considerații pentru tratamentul ZYPADHERA

- *Cum ați putea să gestionați în mod corect și eficient îngrijorările legate de siguranță, astfel încât să îi determinați pe pacienții dumneavoastră să realizeze beneficiile potențiale ale tratamentului cu Zypadhera*

Beneficii
ZYPADHERA

Profil de siguranță și
managementul
riscului



Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului ZypAdhera, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România la secțiunea Raportează o reacție adversă, trimisă către:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

MagnaPharm Marketing & Sales Romania SRL

Strada Av. Popisteanu, nr. 54A, Cladirea 2, Etaj 7 , Sector 1, Bucuresti, Cod Postal 012095, Romania

e-mail: RO-SafetyDrug@magnapharm.eu

Telefon: +4 0372 502 221