

Koulutus terveydenhuollon ammattilaisille

ZYPADHERA

Olantsapiinipamoaatti, 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 injektiojälkeinen oireyhtymä
- ✓ Tietää kuinka injektiojälkeisen 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
- Vaihtoehdot annosteluun 2 tai 4 viikon välein
- 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 (210 mg, 300 mg, 405 mg)**
 - Sekoituksen jälkeen pitoisuus on 150 mg/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

Jos suun kautta otettavan olantsapiinin käyttö hoidon lisänä on kliinisesti aiheellista, molemmista valmistemuodoista saatava yhteenlaskettu olantsapiiniannos ei tulisi ylittää 20 mg/vrk suun kautta otettavaa olantsapiinia vastaavaa maksimiannosta.

Kattavan annostelutiedon saamiseksi tutustu ZYPADHERAn valmisteyhteenvedoon

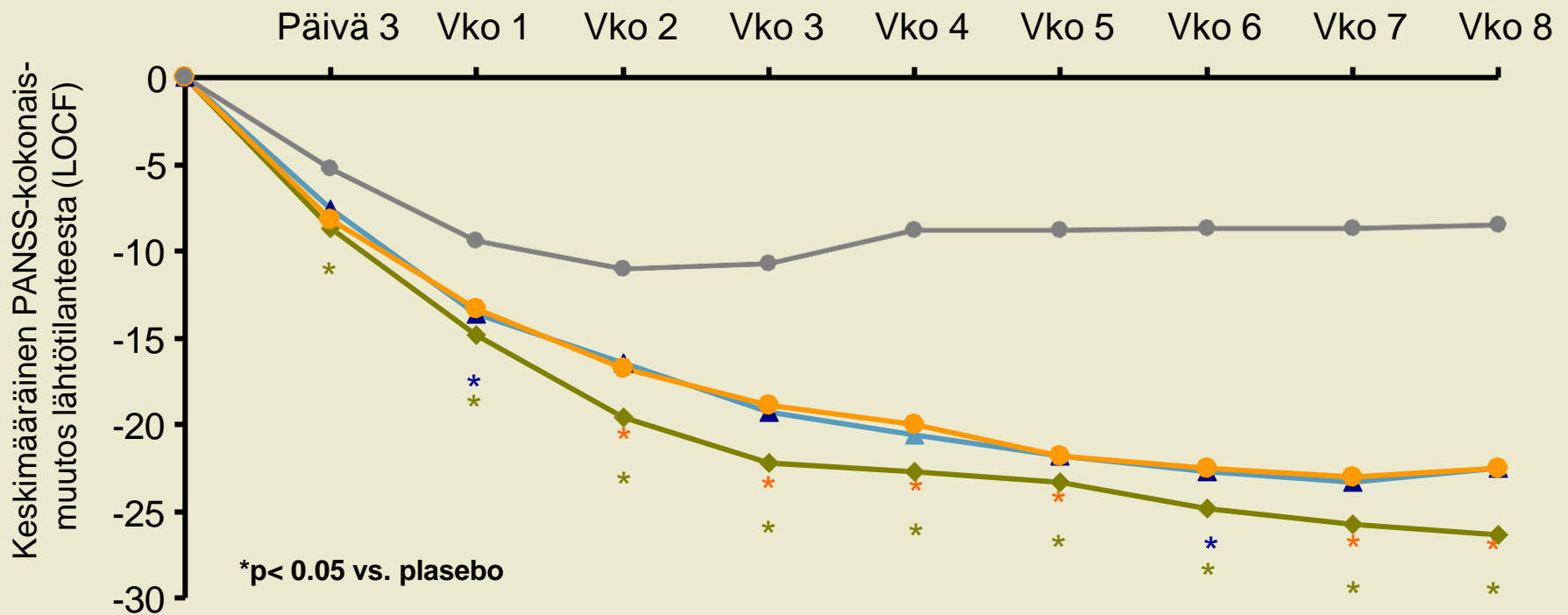
ZYPADHERA ja Zyprexa IM –

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 käytöshäiriöiden nopeaan hallintaan skitsofreniapotilailla 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 (210 mg), oliivinvihreä (300 mg), ja sininen (405 mg)	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



◆ 300 mg/2 vko (N=98) ▲ 210 mg/2 vko (N=106) ● 405 mg/4 vko (N=100) ● Plasebo (N=98)

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

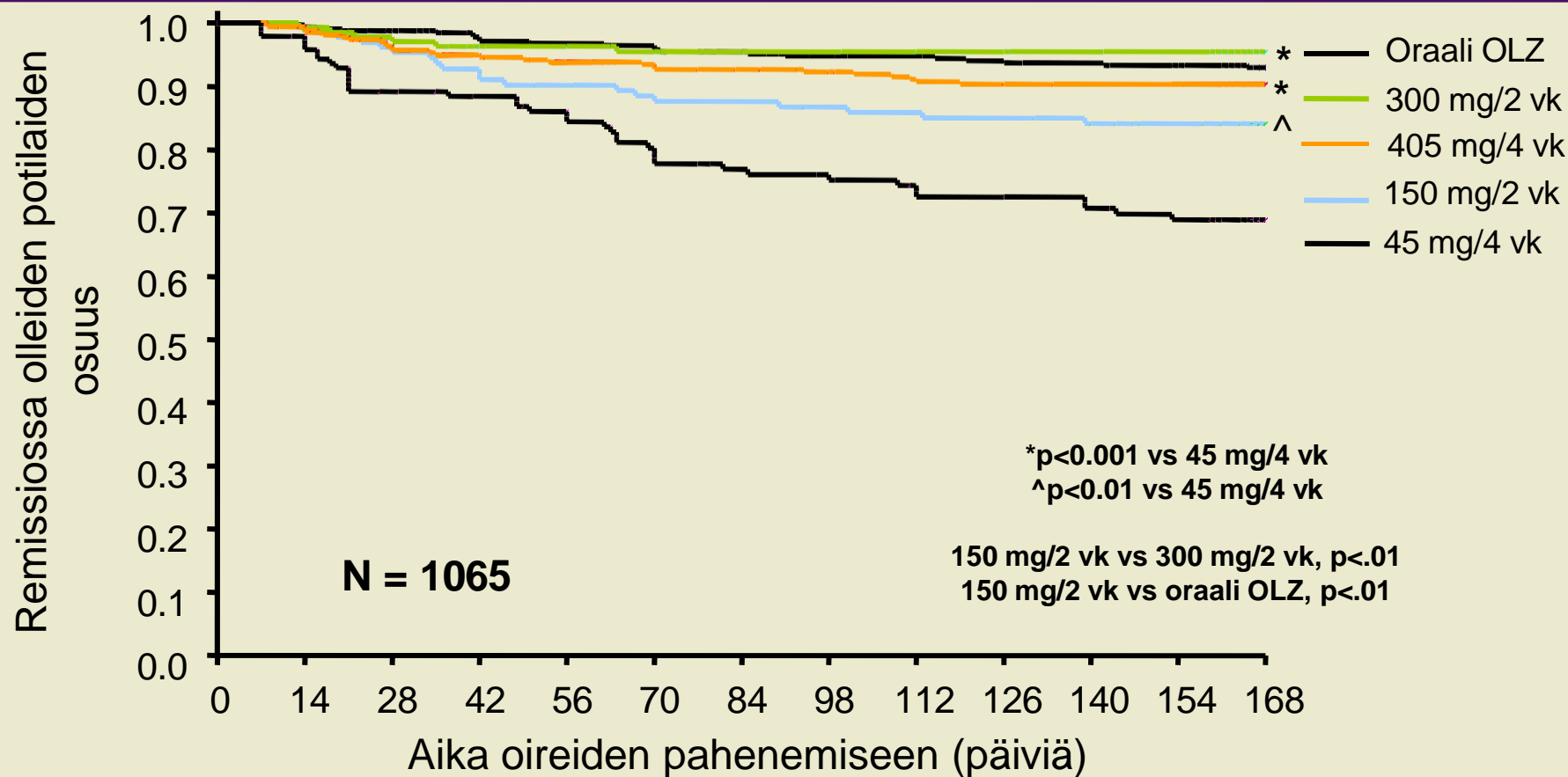
Toissijainen päätepiste: tilastollisesti merkitsevästi eroava 7. päivänä kaikilla kolmella annoksella

LOCF = Last Observation Carried Forward

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

FI-Zypadhera HCP training slides: Feb 2024

ZYPADHERA ja oraalinen olantsapiini vertailu -aika oireiden pahenemiseen+ 24 viikon aikana



Tutkimuksen aikana potilaille ei sallittu oraalista antipsykoottisälääkitystä

+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

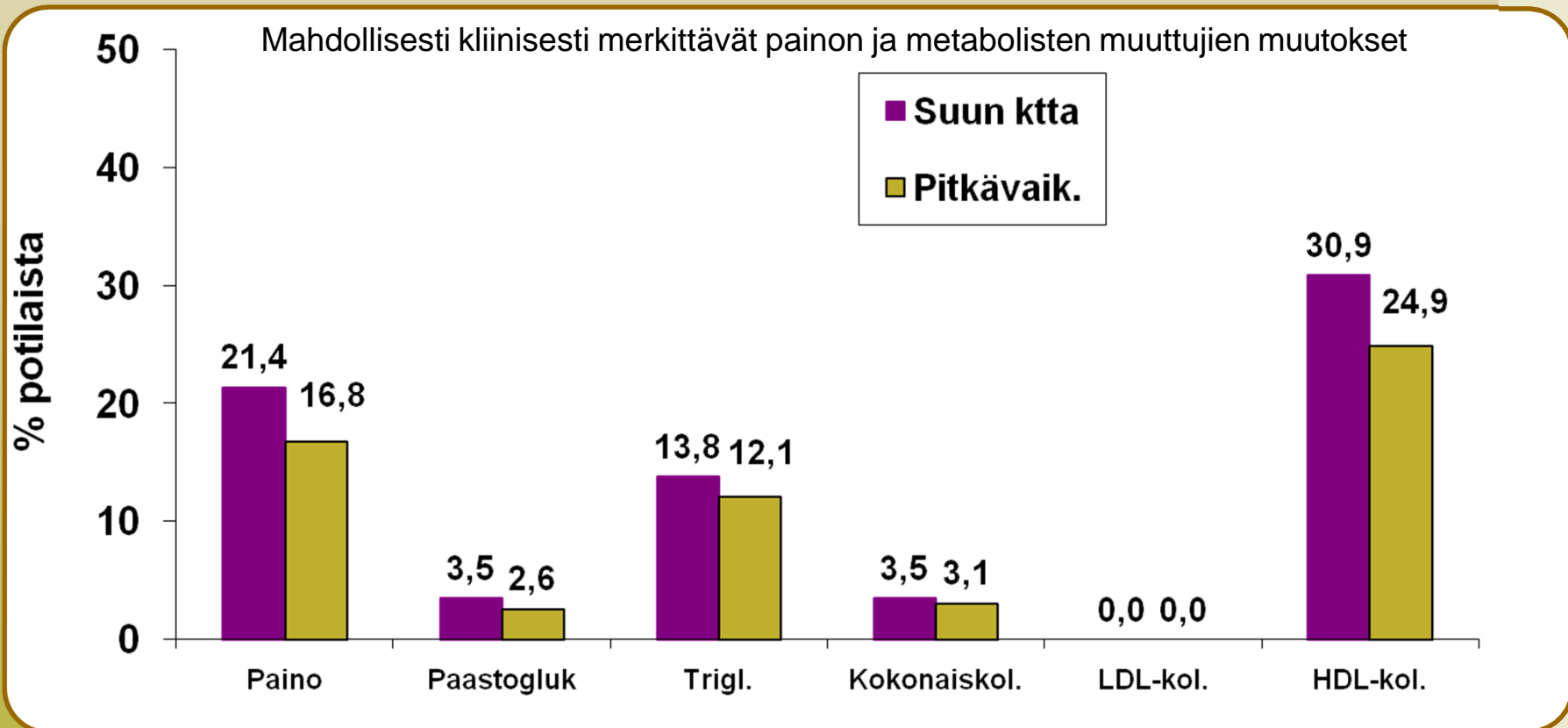
Yllämainituissa haitoissa ei ollut ryhmien välillä tilastollisesti merkitseviä eroja

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

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

FI-Zypadhera HCP training slides: Feb 2024

ZYPADHERA ja oraalinen olantsapiini: Samanlainen metabolinen profiili 24 viikon seurannassa

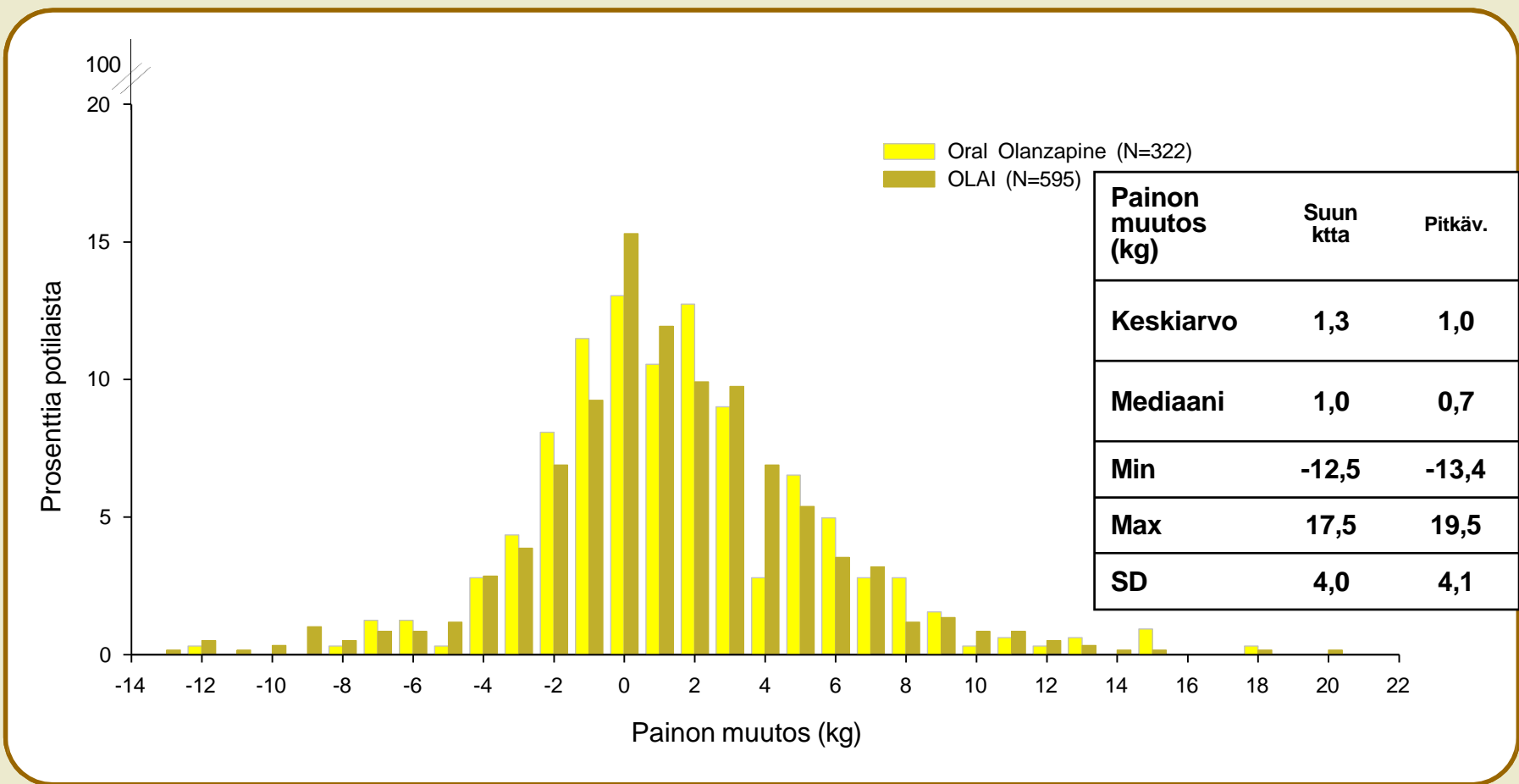


Ryhmiä välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja

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

FI-Zypadhera HCP training slides: Feb 2024

ZYPADHERA: annosriippuvalaiset 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

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 pahe-
nemista, 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 antipsykoottien käyttösuositusten mukaan, ts. plasman glukoosiarvon mittausta 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 antipsykoottien käyttösuositusten mukaan, ts. olantsapiinilääkitystä aloitettaessa, yhden, kahden ja kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen joka viides vuosi.

Täydellisen tuoteinformaation saamiseksi tutustu **ZYPADHERA valmisteyhteenvedoon**

Metabolisten muuttujien seuranta antipsykoottihoidossa saavilla potilailla

Esimerkkejä seurattavista arvoista	Seurantaväli ensipsykoosista tai lääkehoidon aloittamisesta*
Lipidit (kol, LDL, HDL, trigly)	Heti, 3 kk:n kuluttua, 6 kk:n kuluttua ja vuosittain
Verensokeri (fP-Gluk)	Heti, 3 kk:n kuluttua, 6 kk:n kuluttua ja vuosittain
Syke ja verenpaine	Heti, 1 kk:n välein 3 kk:n ajan ja vuosittain
Vyötärönympäryys	Heti ja vuosittain
Paino	Heti, 6 viikon ajan viikoittain, 3 kk:n välein vuoteen saakka ja sitten vähintään vuosittain
EKG	Heti, 3 kk:n kuluttua ja vuosittain
ALAT	Heti, 3 kk:n kuluttua ja vuosittain
PVK	Heti, 3 kk:n kuluttua ja vuosittain
CDT, U-huume	Heti, seuranta tarpeen mukaan

* Yksilöllinen arvio ja kliininen tilanne huomioitava

Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (10.5.2022) www.kaypahoito.fi

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.

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

ZYPADHERA valmisteyhteenveto

Mikä on injektionjälkeinen oireyhtymä?

Injektionjälkeinen oireyhtymä - IJO

- Liittyy liiallisiin 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 12 h/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.

FI-Zypadhera HCP training slides: Feb 2024

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*	7	30
Huonovointisuus (heikotus, huimaus, huono olo)	63	67
Verenpaineen nousu	3	7
Mahdollinen epileptiforminen kohtaus/kouristukset	0	7

^a Levottomuus voi myös olla ekstrapyramidaalioireiden ilmentymä (akatisia)

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

FI-Zypadhera HCP training slides: Feb 2024

Potilaiden 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 intuboitui 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

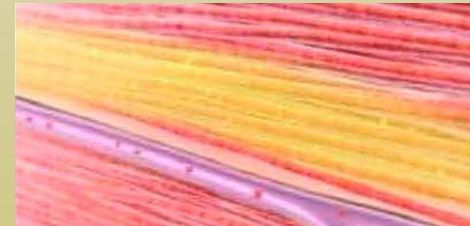
- ZYPADHERA liukenee paremmin vereen kuin kudostenesteeseen
- Jos lääke pääsee sekoittumaan riittävän suureen veritilavuuteen osa annoksesta vapautuu nopeasti (“rapid release”). Tämä johtuu mahdollisesti:
 - osa injektioista on mennyt verisuoneen
 - huomattava verisuonivaurio im-injektion aikana (suoni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

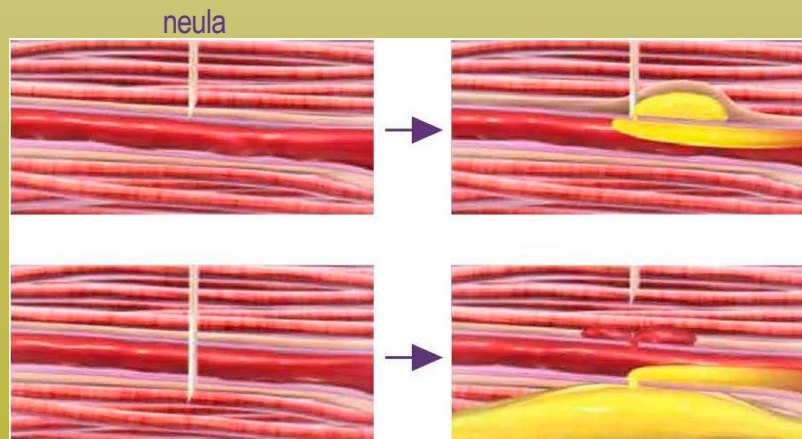
ZypAdheran pistostekniikka

ZypAdheran normaali jakautuminen
lihakseen



Teoreettinen malli tahattomalle jakautumiselle

Suonen puhkaiseminen



Suonen vaurioituminen, jos
se lävistetään kokonaan

McDonnell et al. BMC Psychiatry 2010, 10:45

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 noin 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 injektionjälkeisen 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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen ja yhteystiedot

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä haittavaikutuksista
www-sivustolla: **www.fimea.fi**