



Yvonne Ford, bez tytułu

Obraz ze zbiorów Reflections Art in Health, organizacja charytatywna kierowana przez użytkowników, która promuje zdrowie psychiczne poprzez sztukę kreatywną.

Środki minimalizacji ryzyka u pacjentów leczonych produktem Spravato® (esketamina) aerozol do nosa

Wersja 1
Opracowano: grudzień 2019
EM-25241

© Janssen Pharmaceutica NV 2019

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of *Johnson & Johnson*

Spis treści

Wprowadzenie	3
Co to jest produkt Spravato®?	3
Mechanizm działania produktu Spravato®	4
Jaki jest sposób podawania produktu Spravato®?	5
Wymagania dla placówek ochrony zdrowia dotyczące podawania produktu Spravato®	6
Stany wymagające szczególnej uwagi	6
Monitorowanie pacjentów przed i po podaniu produktu Spravato®	6
Gotowość pacjenta do opuszczenia placówki	7
Przejęciowe stany dysocjacyjne i zaburzenia percepcji	11
Co to są przejściowe stany dysocjacyjne i zaburzenia percepcji (dysocjacja)?	11
Jakie są dowody na występowanie dysocjacji podczas leczenia produktem Spravato®?	12
Kto jest narażony na dysocjację?	14
W jaki sposób oceniać i postępować z dysocjacją?	15
Zaburzenia świadomości (sedacja)	19
Jakie są dowody na występowanie zaburzeń świadomości podczas stosowania produktu Spravato®?	19
Jakie są dowody na występowanie sedacji podczas stosowania produktu Spravato®?	20
Kto jest narażony na wystąpienie sedacji?	21
W jaki sposób oceniać i postępować z sedacją?	22
Podwyższone ciśnienie krwi	25
Jakie są dowody na to, że produkt Spravato® może podwyższać ciśnienie krwi pacjenta?	25
Kto jest narażony na podwyższone ciśnienie krwi?	27
W jaki sposób oceniać i monitorować podwyższone ciśnienie krwi?	28
Czy podczas stosowania produktu Spravato® obserwowano inne zdarzenia sercowo-naczyniowe?	29
Nadużywanie substancji	33
Jakie są dowody na nadużywanie produktu Spravato®?	33
W jaki sposób zminimalizować ryzyko nadużycia?	33
Kto jest narażony na nadużywanie substancji?	34
Lokalne wytyczne dotyczące przepisywania leków	37
Jak zgłaszać działania niepożądane	37
Harmonogram minimalizacji ryzyka	38
Referencje	40

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz strona 37.

Wstęp

Przed przepisaniem produktu Spravato® (esketamina, aerozol do nosa) należy uważnie przeczytać Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL).

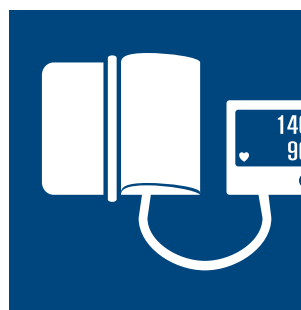
Niniejszy przewodnik informuje pracowników ochrony zdrowia o czterech zidentyfikowanych zagrożeniach, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Spravato®: przemijające stany dysocjacyjne i zaburzenia percepcji (dysocjacja), zaburzenia świadomości (sedacja), podwyższenie ciśnienia krwi i nadużywanie substancji. W tym przewodniku opisano zagrożenia i wyjaśniono, jak je minimalizować i z nimi postępować.



Przejęciowe stany dysocjacyjne i zaburzenia percepcji



Zaburzenia świadomości (sedacja)



Podwyższone ciśnienie krwi



Nadużywanie substancji

Proszę doradzić pacjentom, ich opiekunom i najbliższej rodzinie, aby zapoznali się z załączonym przewodnikiem dla pacjenta, w celu poznania ryzyka jakie może wystąpić podczas leczenia produktem Spravato®.

Co to jest produkt Spravato®?

Produkt leczniczy Spravato® jest antagonistą receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA), który w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI) jest wskazany do leczenia osób dorosłych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.¹

Badania kliniczne produktu Spravato® wykazały szybkie zmniejszenie objawów depresyjnych utrzymujących się przez 1 rok.¹

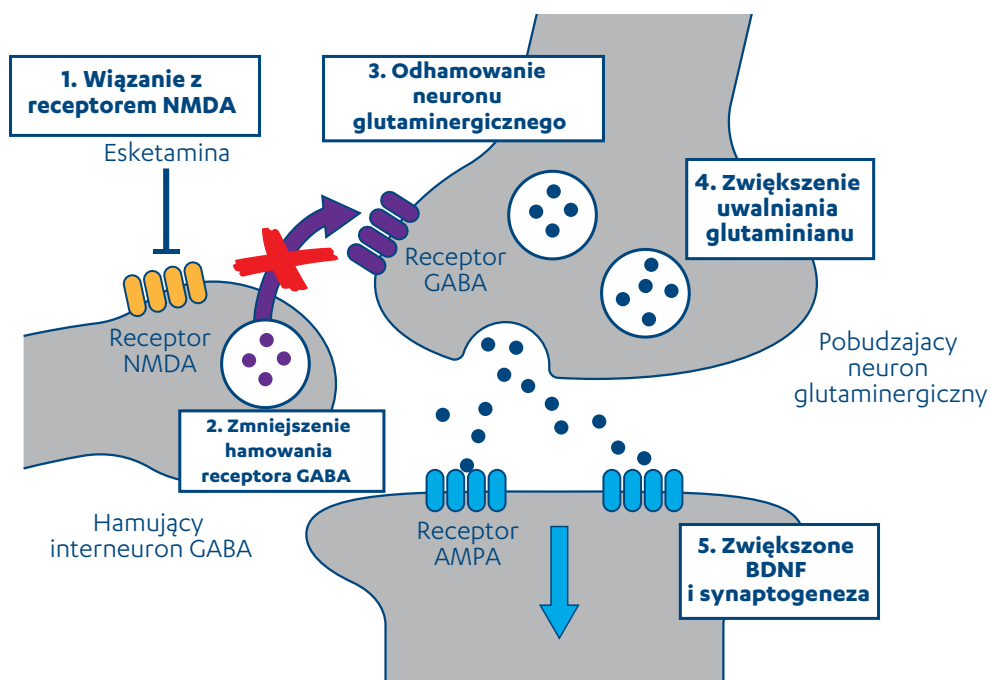
Mechanizm działania produktu Spravato®

Esketamina jest S-enancjomerem racemicznej ketaminy. Jest nieselektywnym, niekonkurencyjnym antagonistą receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA), jonotropowego receptora glutaminianu (Rycina 1).^{1,2} Esketamina ma około czterokrotnie większe powinowactwo do receptora NMDA niż arketamina (R-ketamina, enancjomer R ketaminy).³

Dzięki antagonizmowi receptora NMDA, esketamina powoduje przejściowy wzrost uwalniania glutaminianu, co prowadzi do zwiększenia stymulacji receptora kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA), a następnie do zwiększenia aktywności synaptycznej w obszarach mózgu odpowiedzialnych za regulację nastroju i emocji. Normalizacja neurotransmisji dopaminergicznej w obszarach mózgu obejmujących układ nagrody jak też regulujących funkcje motywacyjne oraz zmniejszenie stymulacji obszarów mózgu odpowiedzialnych za anhedonię, może przyczynić się do szybkiej odpowiedzi.¹

Sposób działania Spravato® jest powiązany z występowaniem określonych działań niepożądanych, w tym czterech opisanych w tym dokumencie zidentyfikowanych zagrożeń: przejściowych stanów dysocjacyjnych i zaburzeń percepcji (dysocjacja), zaburzeń świadomości (sedacja), podwyższenia ciśnienia krwi i nadużywania substancji.¹

Rycina 1



AMPA = kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy; BDNF = czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego; GABA = kwas γ -aminomasłowy; NMDA-R = receptor N-metylo-D-asparagianowy

Jaki jest sposób podawania produktu Spravato®?

Produkt leczniczy Spravato® jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia.¹ Podczas podawania produktu Spravato® pacjenci powinni siedzieć z głową odchyloną do tyłu pod kątem 45 stopni. Szczegółowe informacje znajdują się w instrukcji dawkowania i sposobu podawania lub w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).¹

Decyzję o przepisaniu Spravato® powinien podjąć lekarz psychiatra. Personel medyczny mający doświadczenie w monitorowaniu ciśnienia krwi powinien monitorować pacjenta po przyjęciu przez niego dawki.¹

Ponieważ u niektórych pacjentów mogą wystąpić nudności i wymioty po podaniu produktu Spravato®, należy pouczyć pacjentów, aby nie spożywali pokarmów przez co najmniej 2 godziny przed podaniem i nie pili płynów co najmniej 30 minut przed podaniem. Pacjentom należy zalecić, aby nie stosowali donosowego kortykosteroidu lub leku zmniejszającego przekrwienie błony śluzowej nosa na 1 godzinę przed podaniem produktu Spravato®¹



Pojedynczy dozownik zawiera 28 mg esketaminy

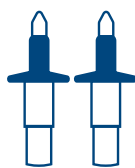
Każdy dozownik dostarcza dwa rozpylenia (po jednym do każdego otworu nosowego)¹

28 mg



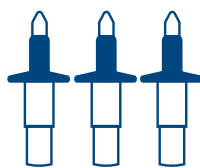
Jeden dozownik

56 mg



Dwa dozowniki

84 mg



Trzy dozowniki

5 minutowa przerwa

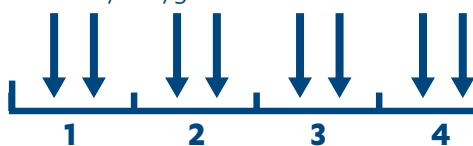


pomiędzy użyciem każdego dozownika¹

Dawkowanie Spravato®¹

Faza indukcji

Dwa razy w tygodniu



Faza podtrzymująca

Raz w tygodniu



Tygodnie

Raz w tygodniu lub co 2 tygodnie (w zależności od zaleceń)

Wymagania dla placówek ochrony zdrowia dotyczące podawania produktu Spravato®

- Sprzęt do monitorowania ciśnienia krwi w placówce.
- Podczas leczenia pacjentów z klinicznie istotnymi lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego muszą być dostępne: odpowiedni sprzęt do resuscytacji oraz pracownicy ochrony zdrowia przeszkoleni w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej.¹

Stany wymagające szczególnej uwagi

- Podawanie produktu leczniczego Spravato® można rozpoczynać u pacjentów z klinicznie istotnymi lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego, tylko jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem. Przykładowe stany, które należy dokładnie rozważyć:
 - istotna niewydolność płuc, w tym przewlekła obturacyjna choroba płuc
 - bezdech senny z chorobliwą otyłością (BMI ≥ 35)
 - niekontrolowana brady- lub tachyarytmia, która prowadzi do niestabilności hemodynamicznej
 - zawał mięśnia sercowego w wywiadzie. Pacjenci przed podaniem leku powinni być stabilni hemodynamicznie, bez objawów sercowych
 - hemodynamicznie istotna choroba zastawek serca lub niewydolność serca (klasy III-IV wg New York Heart Association (NYHA)).

Monitorowanie pacjentów przed i po podaniu produktu Spravato®

Przed podaniem

- Należy omówić z pacjentem możliwe działania niepożądane i zapewnić, że objawy ustępują stosunkowo szybko.
- Należy mierzyć ciśnienie krwi pacjenta i upewnić się, że mieści się ono w bezpiecznym zakresie do podania produktu Spravato®¹:
 - <140/90 mmHg u pacjentów w wieku <65 lat
 - <150/90 mmHg u pacjentów w wieku ≥ 65 latJeśli ciśnienie krwi jest podwyższone, należy wznowić pomiar po odpoczynku pacjenta.
- Należy upewnić się, że pacjent¹:
 - nie spożywał pokarmów na 2 godziny przed podaniem
 - nie stosował donosowego kortykosteroidu lub leku zmniejszającego przekrwienie błony śluzowej nosa na 1 godzinę przed podaniem
 - nie pił płynów na 30 minut przed podaniem
- Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia produktem Spravato® należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta.

Po podaniu

W trakcie każdej sesji leczenia, po podaniu produktu Spravato® pracownik ochrony zdrowia z doświadczeniem w monitorowaniu ciśnienia krwi powinien monitorować pacjentów:

- Należy mierzyć ciśnienie krwi pacjenta po około 40 minutach od podania pełnej dawki produktu Spravato® (po ostatnim rozpyleniu do nosa), a następnie zgodnie z potrzebą kliniczną.¹
 - Jeśli ciśnienie krwi jest podwyższone, należy regularnie je monitorować, aż powróci do akceptowalnego poziomu.
- Należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem oznak dysocjacji, sedacji i depresji oddechowej oraz wszelkich innych zdarzeń niepożądanych.¹ Większość zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych była przemijająca i ustępowała po 1,5 godziny od podania dawki.⁴
- Należy dokładnie monitorować pacjentów z istotnymi lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego.¹
- Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z depresją oporną na leczenie stosujących produkt leczniczy Spravato® były: zawroty głowy (30%), nudności (27%), dysocjacja (26%), ból głowy (24%), senność (18%), uczucie wirowania (18%), zaburzenia smaku (17%), niedoczulica (11%) i wymioty (10%).¹
- Należy uważnie monitorować osoby w podeszłym wieku (≥65 lat), gdyż u nich istnieje większe ryzyko upadku, gdy zaczną się poruszać po podaniu leku.¹

Gotowość do opuszczenia placówki

- W badaniu klinicznym 3 fazy, 93,2% pacjentów było gotowych do opuszczenia placówki po 1,5 godziny od podania produktu Spravato®, a wszyscy byli gotowi po 3 godzinach.⁴
- Ze względu na możliwość sedacji, dysocjacji i podwyższenia ciśnienia krwi, pacjenci muszą pozostawać pod obserwacją pracownika ochrony zdrowia, dopóki ich stan nie zostanie uznany za klinicznie stabilny.¹
- Decyzję o gotowości pacjenta do opuszczenia placówki powinien podjąć lekarz prowadzący za pomocą „Listy kontrolnej gotowości pacjenta do opuszczenia placówki” dostarczonej razem z tym przewodnikiem.



Prowadzenie pojazdów lub obsługiwane maszyn wymaga pełnej czujności i koordynacji ruchowej. Należy poinformować pacjentów, aby po podaniu produktu Spravato® nie prowadzili pojazdów, ani nie obsługiwali maszyn, aż do następnego dnia po spokojnej nocy, przespanej snem regenerującym.

Przebiegiowe stany dysocjacyjne
i zaburzenia percepcji

Zaburzenia świadomości
(sedacja)

Podwyższone ciśnienie krwi

Nadużywanie substancji

Lokalne wytyczne dotyczące
przepisywania leków



▶ Przejściowe stany dysocjacyjne i zaburzenia percepcji

Co to są przejściowe stany dysocjacyjne i zaburzenia percepcji (dysocjacja)?

Dysocjacja opisuje szereg doznań.* Może obejmować: przejściowe oderwanie od czasu i przestrzeni; zmianę postrzegania tego, co ludzie czują, widzą lub słyszą (na przykład dźwięki wydają się głośniejsze, kolory wydają się bardziej żywe); lub subiektywne poczucie oddzielenia od otoczenia lub własnego ciała.

Niektórzy opisują to doświadczenie jako obserwowanie rzeczy spoza siebie. Dysocjacja jest stanem niepsychotycznym. Niektóre osoby opisują ten stan jako pozytywny lub negatywny. W badaniach klinicznych, dysocjacja była przemijająca i zwykle zmniejszała swą intensywność po wielokrotnym dawkowaniu produktu Spravato®.¹



*W tym amnezja, depersonalizacja, derealizacja i zaburzenia tożsamości⁵

Jakie są dowody na występowanie dysocjacji podczas leczenia produktem Spravato®?

- W badaniach klinicznych fazy 3 u 26% pacjentów doszło do dysocjacji po podaniu produktu Spravato®, co określono na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych (Rycina 2A).¹
- We wszystkich badaniach fazy 3 większość zdarzeń niepożądanych związanych z dysocjacją miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a <4% zdarzeń miało charakter ciężki.¹
- W badaniu długoterminowym <1% pacjentów doświadczyło dysocjacji na tyle poważnej, że przerwano leczenie produktem Spravato®.⁵
- Objawy dysocjacji zazwyczaj ustępowały po 1,5 godziny od podania dawki, a ich nasilenie z czasem zmniejszało się przy kontynuacji terapii.¹

Spośród wszystkich badań klinicznych fazy 3 produktu Spravato® 10 pacjentom podawano leki na dysocjację. Żadne z podawanych leków nie były stosowane wyłącznie do opanowania dysocjacji, ale do opanowania pobudzenia lub niepokoju.⁶

W badaniach klinicznych fazy 3 dysocjację oceniano również za pomocą skali objawów dysocjacyjnych (Clinician-Administered Dissociative States Scale, CADSS)⁷ w celu oceny nasilenia i przebiegu wspomnianych objawów.

- Nasilenie objawów dysocjacyjnych, oceniane na podstawie wyniku CADSS, zmniejszało się wraz z kontynuacją leczenia produktem Spravato® (Rycina 2C).⁵
- W badaniu klinicznym z ustaloną dawką nieznacznie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 84 mg vs. 56 mg miał nasilone objawy dysocjacyjne.⁹

Analiza post hoc[†] wykazała, że jeśli pacjent doświadczył dysocjacji w tygodniu 1, często doświadczał dysocjacji w tygodniach 2–4. Z drugiej strony, jeśli pacjent nie doświadczył dysocjacji w tygodniu 1, często nie doświadczał dysocjacji w tygodniach 2–4.¹⁰

Inna analiza post-hoc wykazała, że zmiany w odbiorze bodźców zmysłowych, ogólne zmiany percepcyjne i ogólne poczucie odłączenia się od własnych doświadczeń (depersonalizacja) były najczęstszymi przedmiotami CADSS u pacjentów ze zgłaszanymi przez klinicystów zdarzeniami dysocjacyjnymi.¹¹

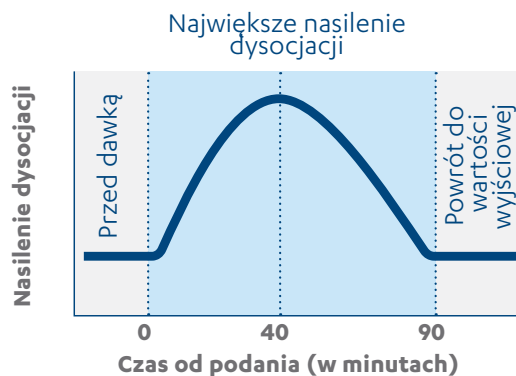
[†]z badań TRANSFORM-1 & -2

Rycina 2

A. Pacjenci z objawami dysocjacyjnymi¹

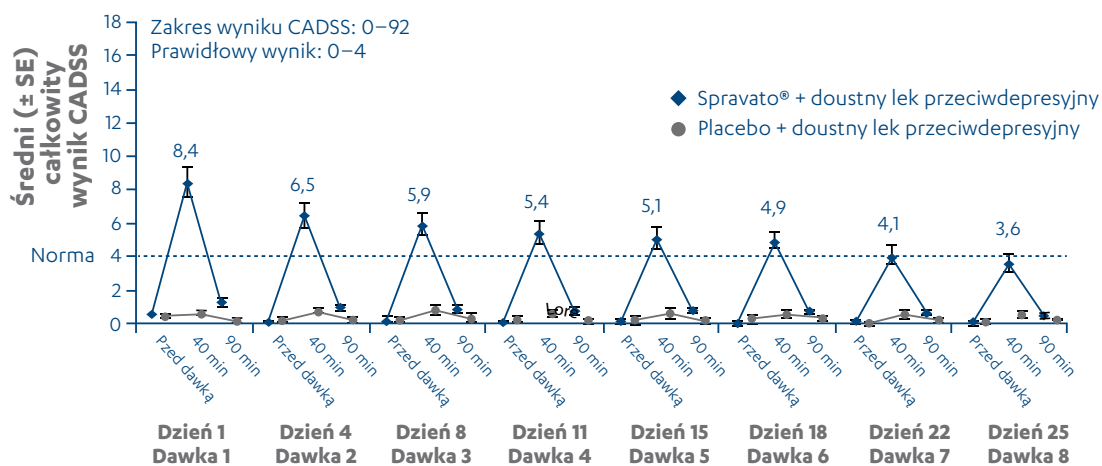


B. Dysocjacja miała zazwyczaj charakter przejściowy⁴



C. Nasilenie objawów dysocjacji ustępowało z czasem⁵

BADANIE TRANSFORM-2





Kto jest narażony na dysocjację?

Należy zapoznać się z historią medyczną pacjenta w celu oceny ryzyka dysocjacji.

Dysocjacja występuje częściej u osób, u których występowały w przeszłości:^{8,12}

- Zespół stresu pourazowego (PTSD)
- Zdarzenia traumatyczne lub maltretowanie w dzieciństwie
- Zaburzenia odżywiania
- Nadużywanie substancji (w tym alkoholu)
- Aleksytymia
- Lęk i zaburzenia nastroju
- Myśli i zachowania samobójcze

W jaki sposób oceniać i postępować z dysocjacją?

Nie ma konkretnych wytycznych dotyczących postępowania z dysocjacją; jednak pracownicy ochrony zdrowia biorący udział w badaniach klinicznych produktu Spravato® uznali następujące kroki za pomocne:

- Przed podaniem
 - Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia objawów dysocjacyjnych oraz zapewnić go, że objawy zazwyczaj szybko ustępują i mogą mieć charakter pozytywny lub negatywny.
 - Należy zapewnić pacjentowi bezpieczne, wygodne i spokojne miejsce do podania produktu Spravato®; pomocnym może być unikanie jasnego światła lub zbyt wielu jednoczesnych bodźców.
 - Pomocnym może być zasugerowanie, aby podczas sesji pacjent koncentrował się na przyjemnych myślach lub słuchał muzyki.
- Po podaniu
 - Należy rozpoznać dysocjację, jeśli pacjent zgłasza objawy lub zachowuje się w sposób wskazujący na dysocjację.
 - Należy zaoferować pacjentowi pomoc, jeśli odczuwa niepokój podczas dysocjacji.
 - Chociaż większość przypadków dysocjacji w badaniach klinicznych produktu Spravato® nie wymagała interwencji farmakologicznej,⁷ zalecenie zastosowania benzodiazepin, w oparciu o ocenę kliniczną, może być pomocne dla pacjentów z wysokim nasileniem lęku.
 - W przypadku wizualnych doznań dysocjacyjnych pomocne może być zalecenie pacjentowi, aby nie zamykał oczu.
 - Jeśli pacjent odczuwa dysocjację, należy zapewnić go, że objawy powinny stosunkowo szybko ustąpić.
 - Należy obserwować pacjenta, dopóki nie będzie klinicznie stabilny i gotowy do opuszczenia placówki.



Prowadzenie pojazdów lub obsługiwane maszyn wymaga pełnej czujności i koordynacji ruchowej. Należy poinformować pacjentów, aby po podaniu produktu Spravato® nie prowadzili pojazdów, ani nie obsługiwali maszyn aż do następnego dnia po spokojnej nocy, przespanej snem regenerującym.



Zaburzenia świadomości
(sedacja)

Podwyższone ciśnienie krwi

Nadużywanie substancji

Lokalne wytyczne dotyczące
przepisywania leków



▶ Zaburzenia świadomości (sedacja)

Jakie są dowody na występowanie zaburzeń świadomości podczas stosowania produktu Spravato®?

Wyrażenie „zaburzenia w świadomości” obejmuje szereg zgłaszanych objawów od sedacji, zmienionego stanu świadomości, falujących zaburzeń świadomości, obniżonego poziomu świadomości i utraty przytomności, po letarg, senność, sopor i stupor.¹³

- W badaniach klinicznych 21,7% pacjentów doświadczyło „zaburzeń świadomości” (termin obejmujący szereg objawów *) po podaniu produktu Spravato®; 94,8% tych zdarzeń miało nasilenie łagodne lub umiarkowane.¹³
- Pięciu pacjentów przerwało badania kliniczne fazy 3[†] z powodu zdarzeń związanych z „zaburzeniami świadomości”. ‡¹³
- Sedacja zazwyczaj występowała wkrótce po podaniu produktu Spravato® i osiągała maksymalne nasilenie po 30 - 45 minutach od podania.¹⁴
- Sedacja zazwyczaj ustępowała w ciągu 1,5 godziny od podania dawki.¹
- Wszystkie przypadki sedacji ustępowały spontanicznie; nie obserwowano objawów zaburzeń oddechowych, a parametry hemodynamiczne pozostawały w zakresie normy.¹

*Zgodnie z definicją MedDRA, sedacja, zmieniony stan świadomości, fluktuacja świadomości, obniżony poziom świadomości, utrata przytomności, letarg, senność, sopor lub stupor¹³

[†] Wszyscy w badaniu SUSTAIN-2; żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu „zaburzeń w świadomości” w badaniach TRANSFORM 1, 2 lub 3 lub SUSTAIN 1

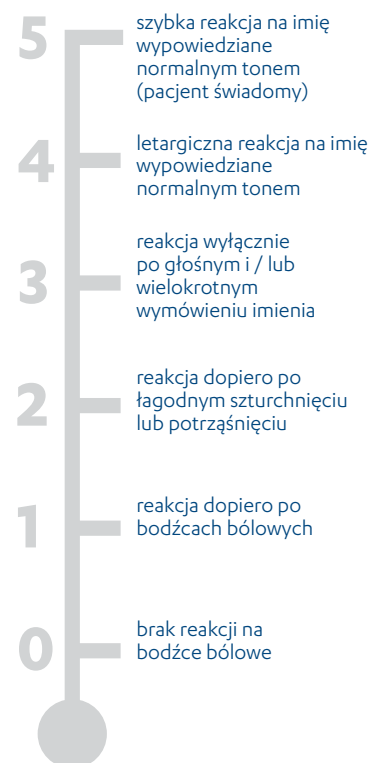
[‡] Zgodnie z definicją MedDRA: sedacja, senność lub obniżony poziom świadomości

Jakie są dowody na występowanie sedacji podczas stosowania produktu Spravato®?

Sedacja to spektrum objawów, od łagodnej senności po utratę przytomności lub anestezję.¹⁵

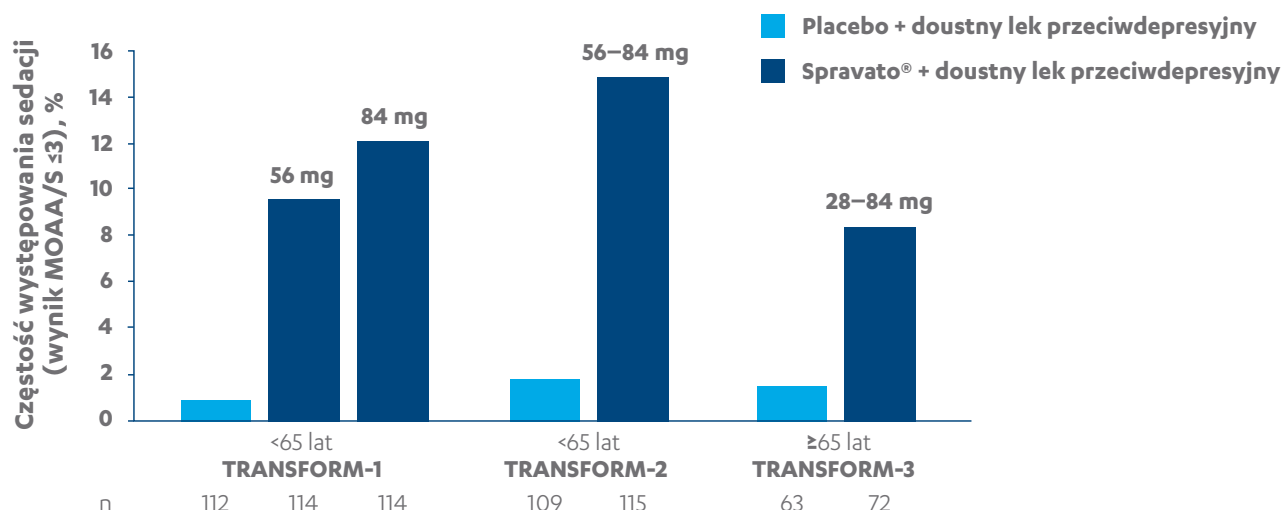
- W badaniach klinicznych produktu Spravato® dokonano szczegółowej oceny sedacji za pomocą skali świadomości i sedacji MOAA/S.¹⁴
 - Częstość występowania umiarkowanej lub większej sedacji, zdefiniowanej jako wynik MOAA/S ≤ 3 , wyniosła od 8 do 15% u pacjentów leczonych produktem Spravato® w porównaniu z 0,9 do 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo (Rycina 3).¹³
 - Sedacja miała na ogół łagodne nasilenie (wynik MOAA/S 4), a wyłącznie u 11 pacjentów miała ciężką postać (wynik MOAA/S 0 lub 1).¹⁴
 - Ważnym mechanizmem dla niektórych skrajnych wartości sedacji mogło być jednoczesne stosowanie benzodiazepin.¹⁴
 - Analiza post-hoc* ujawniła, że jeśli pacjent odczuwał senność (objaw sedacji) w pierwszym tygodniu leczenia, często odczuwał senność w kolejnych tygodniach. Z drugiej strony, jeśli pacjent nie odczuwał senności w 1. tygodniu leczenia, często nie odczuwał senności w tygodniach 2–4.¹⁰

Skala MOAA/S³



Rycina 3

Częstość występowania sedacji w badaniach klinicznych produktu Spravato®¹²



*Z badań TRANSFORM-1 & -2



Kto jest narażony na wystąpienie sedacji?

Co zwiększa ryzyko sedacji?

- Niektóre leki działające hamująco na OUN, takie jak benzodiazepiny lub opioidy, mogą nasilać sedację. Jeśli pacjent otrzymuje te leki, należy uważnie monitorować sedację po podaniu produktu Spravato®.¹
- Alkohol może również nasilić sedację¹; dlatego pacjenci nie powinni spożywać alkoholu na jeden dzień przed i po leczeniu produktem Spravato®.
- Pacjenci z pewnymi schorzeniami mogą być narażeni na zwiększone ryzyko sedacji i wymagają szczególnej uwagi przed rozpoczęciem leczenia produktem Spravato®. Aby uzyskać dodatkowe informacje, patrz punkt „Stany wymagające szczególnej uwagi” na stronie 6.

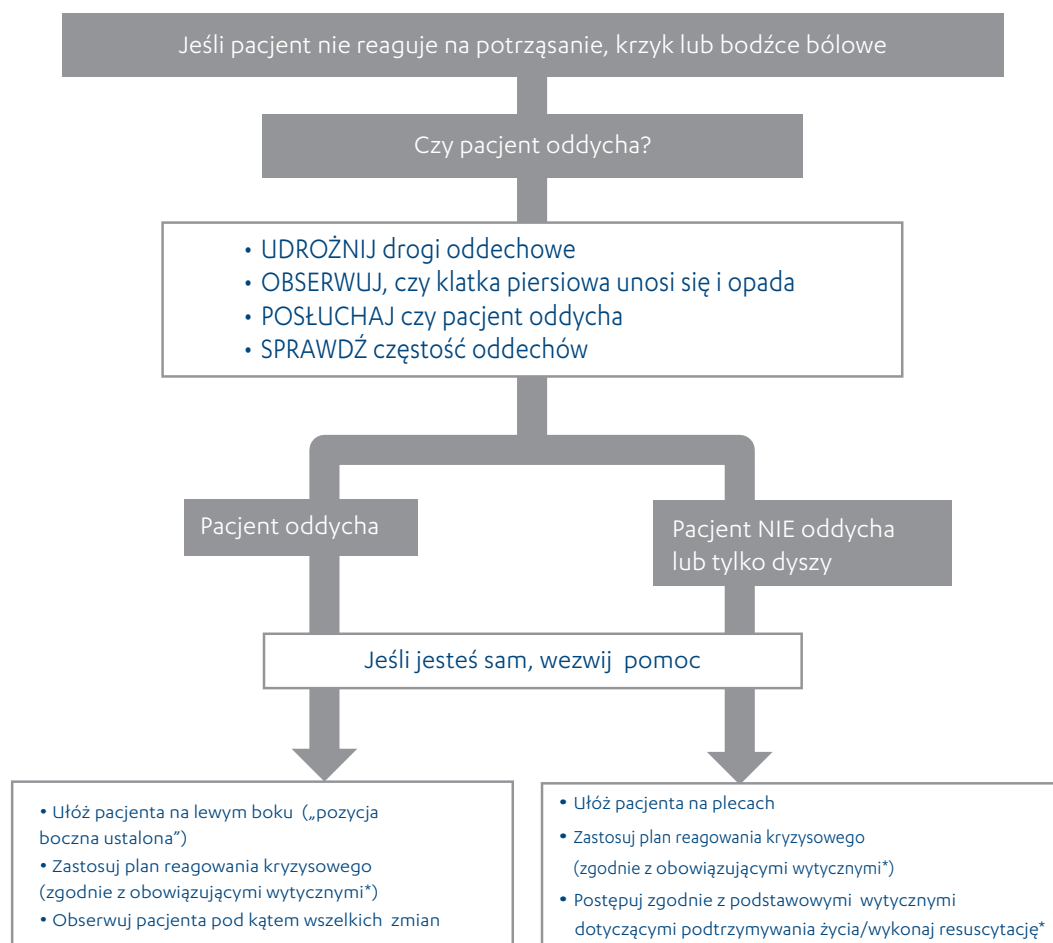


Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia produktem Spravato® należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dla poszczególnych pacjentów.

W jaki sposób oceniać i postępować z sedacją?

- Przed podaniem
 - Przed rozpoczęciem leczenia produktem Spravato®, należy rozważyć jednoczesne stosowanie innych leków i ocenić korzyści i ryzyko dla danego pacjenta.
 - Należy uważnie monitorować pacjentów, czy którykolwiek z obecnych leków nie zwiększa ryzyka sedacji.
 - Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia sedacji i zapewnić go, że objawy zazwyczaj ustępują stosunkowo szybko.
 - Należy zapewnić pacjentowi komfortowe warunki do przyjęcia produktu Spravato®.
- Po podaniu
 - Po podaniu produktu Spravato® pacjent powinien być obserwowany przez pracownika ochrony zdrowia.
 - Potencjalną sedację należy badać regularnie poprzez ocenę reakcji pacjenta na bodźce.
 - W przypadku utraty przytomności, należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem depresji oddechowej i zmiany parametrów hemodynamicznych (patrz Rycina 4).
 - Należy obserwować pacjenta, dopóki nie będzie klinicznie stabilny i gotowy do opuszczenia placówki.

Rycina 4: Postępowanie w nagłych przypadkach¹⁶



* http://www.prc.krakow.pl/wyt2015/2_BLS.pdf/2_BLS.pdf

Podwyższone ciśnienie krwi

Nadużywanie substancji

Lokalne wytyczne dotyczące
przepisywania leków



► Podwyższone ciśnienie krwi

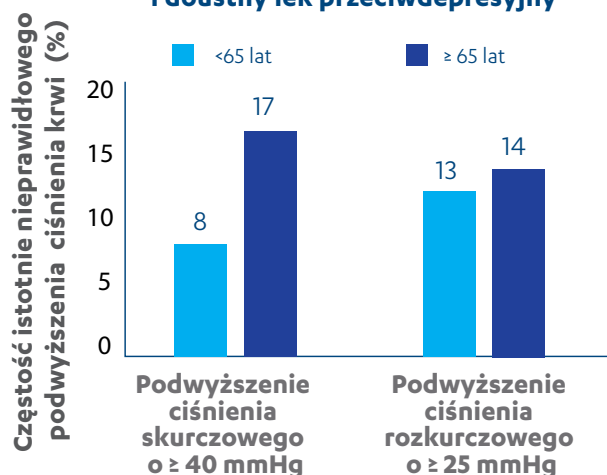
Jakie są dowody na to, że produkt Spravato® może podwyższać ciśnienie krwi pacjenta?

- Podawanie produktu Spravato® może przejściowo podwyższać ciśnienie krwi przez około 1–2 godziny.¹
- W badaniach klinicznych częstość występowania wyraźnie nieprawidłowego podwyższenia ciśnienia krwi (skurczowe - podwyższenie o ≥ 40 mmHg; rozkurczowe - podwyższenie o ≥ 25 mmHg) była większa u starszych dorosłych pacjentów (≥ 65 lat) niż u młodszych pacjentów (Rycina 5A).¹
- Częstość podwyższenia skurczowego ciśnienia krwi (≥ 180 mmHg) wynosiła 3%, a rozkurczowego (≥ 110 mmHg) wynosiła 4% u pacjentów otrzymujących produkt Spravato® i doustny lek przeciwdepresyjny.¹
- Mniej niż 1% pacjentów w długoterminowym badaniu przerwało leczenie produktem Spravato® z powodu podwyższonego ciśnienia krwi.⁶

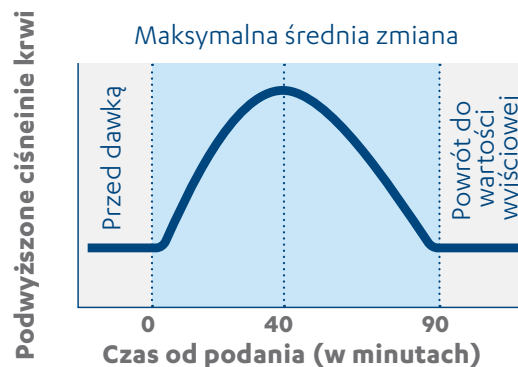
- Podobnie jak w przypadku dysocjacji, podwyższenie ciśnienia krwi osiąga wartość maksymalną po około 40 minutach od podania (Rycina 5B).⁴
- Zdarzenia niepożądane związane ze podwyższeniem ciśnienia krwi miały charakter przemijający i nasilenie łagodne do umiarkowanego.¹⁷

Rycina 5

A. Częstość istotnie nieprawidłowego podwyższenia ciśnienia krwi u pacjentów otrzymujących produkt Spravato® i doustny lek przeciwdepresyjny¹

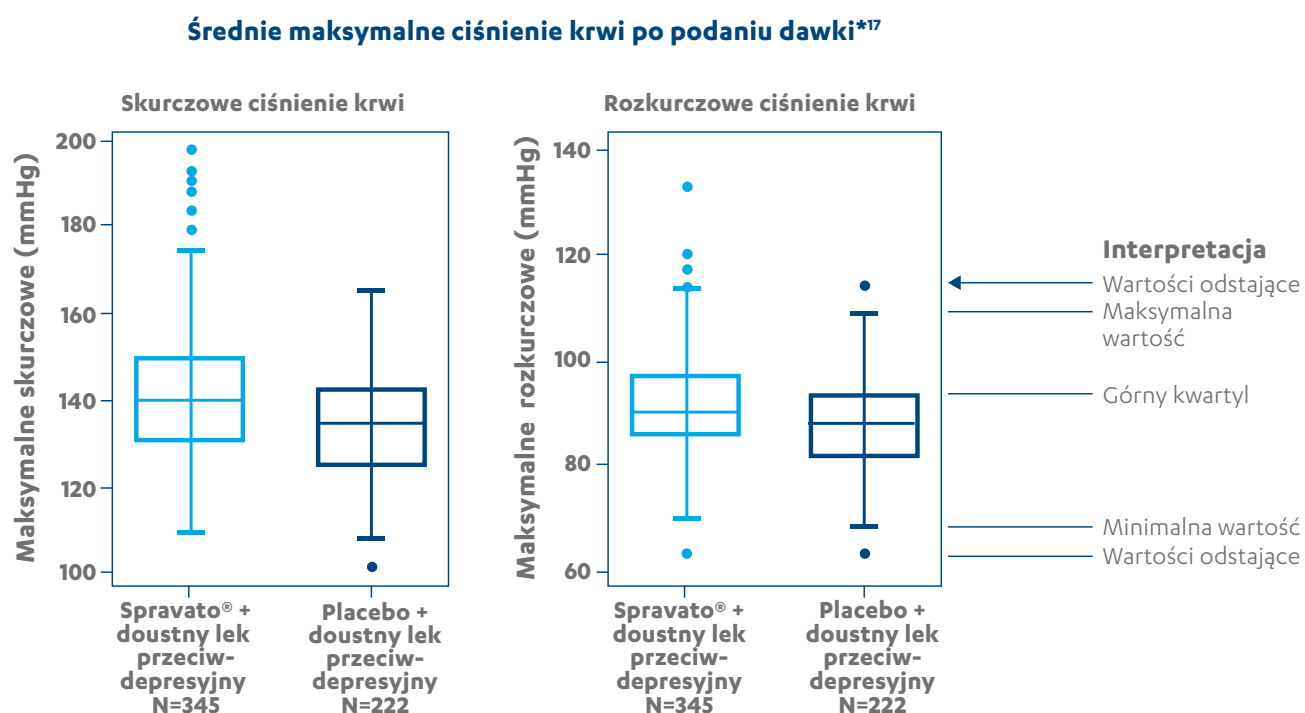


B. Zmiany ciśnienia krwi podczas leczenia produktem Spravato®⁴



- U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Spravato® plus doustny lek przeciwdepresyjny w badaniach klinicznych, podwyższenie ciśnienia krwi w czasie wynosiło¹:
 - około 7 do 9 mmHg dla skurczowego i 4 do 6 mmHg dla rozkurczowego po 40 minutach od podania dawki
 - około 2 do 5 mmHg dla skurczowego i 1 do 3 mmHg dla rozkurczowego po 1,5 godziny od podania dawki.
- Rycina 6 przedstawia zakres maksymalnych pomiarów ciśnienia krwi u pacjentów w wieku 18–64 lat leczonych produktem Spravato®.¹⁷

Rycina 6



* Połączone wyniki z fazy indukcyjnej 4-tygodniowych badań z podwójnie ślepej próbą u pacjentów w wieku 18–64 lat



Dla kogo podwyższone ciśnienie krwi może być zagrożeniem?

Przeciwwskazania

- Produkt Spravato® jest przeciwwskazany u pacjentów, u których podwyższenie ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stanowi poważne ryzyko dla zdrowia,¹ w tym u:
 - Pacjentów z tętniakiem (w tym śródczaszkowym, aorty piersiowej lub brzusznej, lub tętnic obwodowych)
 - Pacjentów z krwotokiem śródmózgowym w wywiadzie
 - Pacjentów z niedawno przebyłym (w ciągu 6 tygodni) zdarzeniem sercowo-naczyniowym, w tym zawałem mięśnia sercowego

Należy zapoznać się z pełną historią medyczną każdego pacjenta, w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka oraz ryzyka związanego z podwyższonym ciśnieniem krwi podczas stosowania produktu Spravato®.

- Pacjenci z pewnymi schorzeniami mogą być narażeni na zwiększone ryzyko podwyższenia ciśnienia krwi i wymagają szczególnej uwagi przed rozpoczęciem leczenia produktem Spravato®. ¹ Aby uzyskać dodatkowe informacje, patrz punkt „Stany wymagające szczególnej uwagi” na stronie 6.
- Ciśnienie krwi należy dokładnie monitorować, gdy esketaminę stosuje się jednocześnie z psychostymulantami (np. amfetaminą, metylofenidatem, modafinilem, armodafinilem) lub innymi produktami leczniczymi, które mogą podwyższać ciśnienie krwi (np. pochodne ksantyny, ergometryna, hormony tarczycy, wazopresyna lub inhibitory monoaminooksydazy, takie jak tranilcypromina, selegilina, fenelzyna).¹

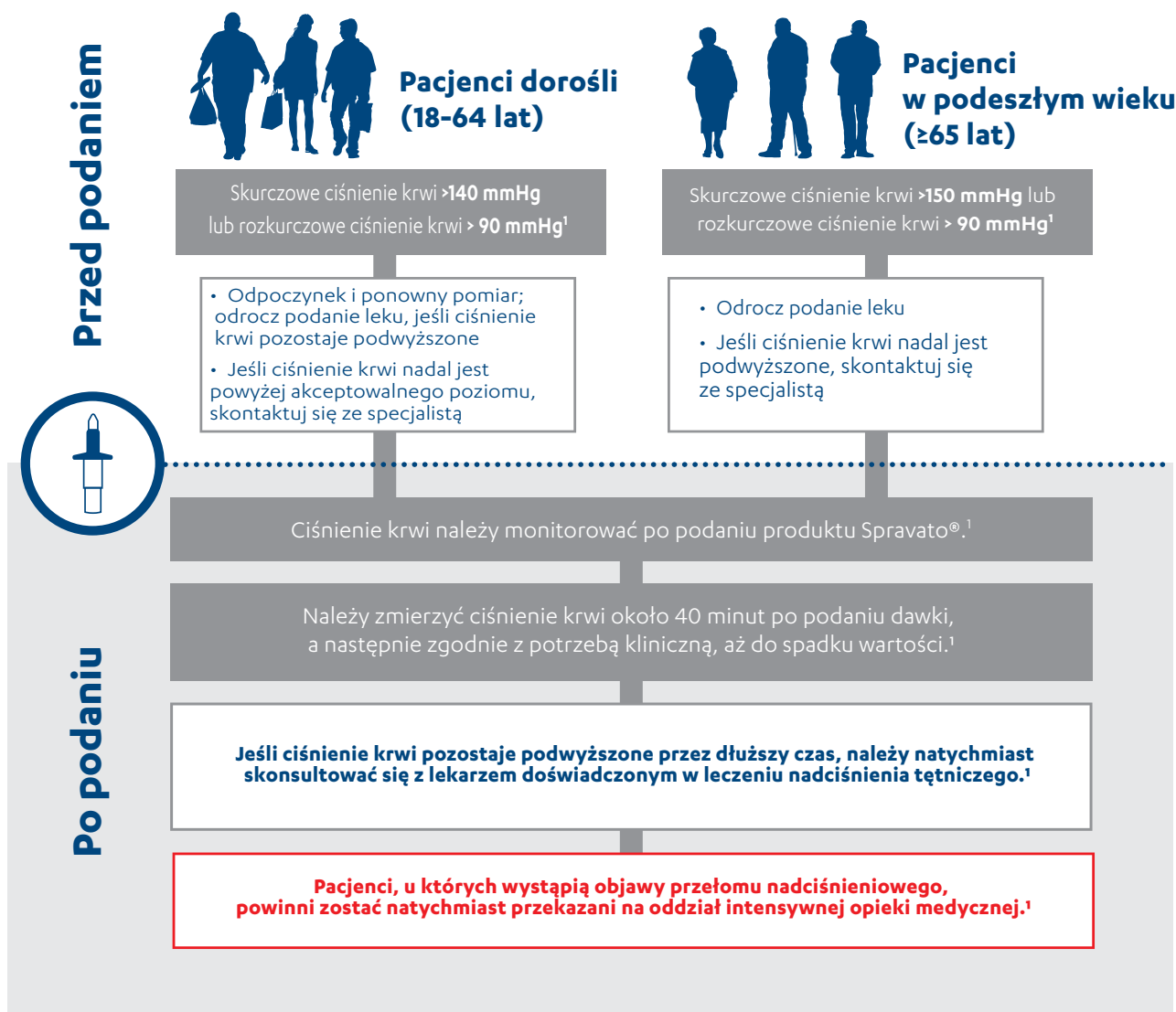
W jaki sposób oceniać i monitorować podwyższone ciśnienie krwi?

- Przed podaniem
 - Przed podaniem produktu Spravato® należy zmierzyć ciśnienie krwi.
 - Jeśli ciśnienie krwi pacjenta jest podwyższone (wartości orientacyjne - patrz Rycina 7) należy dokonać ponownego pomiaru.
 - Jeśli ciśnienie krwi pacjenta jest nadal podwyższone, zaleca się dostosowanie stylu życia lub farmakoterapię, w celu obniżenia ciśnienia krwi przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Spravato®.
 - Przed rozpoczęciem leczenia produktem Spravato® należy rozważyć jednoczesne stosowanie innych leków i ocenić korzyści i ryzyko dla danego pacjenta.
- Po podaniu
 - Należy zmierzyć ciśnienie krwi około 40 minut po podaniu dawki.
 - W przypadku podwyższonego ciśnienia:
 - Ciśnienie krwi należy ponownie sprawdzić (przynajmniej przed opuszczeniem placówki przez pacjenta), aby upewnić się, że powraca do stabilnego i akceptowalnego poziomu.
 - W razie potrzeby (na przykład, jeśli ciśnienie krwi pozostaje podwyższone przez ponad 90 minut), należy skonsultować się ze specjalistą, aby rozważyć potrzebę zastosowania krótko działających leków przeciwnadciśnieniowych i ciągłej obserwacji, aż ciśnienie krwi powróci do stabilnego i akceptowalnego poziomu. Więcej informacji na temat leczenia nadciśnienia można znaleźć w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) (www.escardio.org).
 - Jeśli ciśnienie krwi pacjenta pozostaje podwyższone, należy skonsultować się z lekarzem doświadczonym w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Jak rozpoznać epizod nadciśnienia

- Należy obserwować objawy epizodu nadciśnienia, które mogą obejmować:¹⁸
 - Ból głowy
 - Ból w klatce piersiowej
 - Duszność
 - Uczucie wirowania
 - Nudności
- Pacjenci, u których wystąpią objawy przełomu nadciśnieniowego, powinni zostać natychmiast przekazani na oddział intensywnej opieki medycznej.

Rycina 7. Monitorowanie i postępowanie z podwyższonym ciśnieniem krwi



Czy podczas stosowania produktu Spravato® obserwowano inne zdarzenia sercowo-naczyniowe?

- Inne zdarzenia sercowo-naczyniowe nie zostały uznane za klinicznie istotne.¹⁷
- W badaniach fazy 3 odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z nieprawidłową częstością akcji serca po podaniu produktu Spravato® był mały (0,2%).¹⁷
- W programie rozwoju klinicznego produktu Spravato® nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na parametry EKG.¹⁷



Nadużywanie substancji

Lokalne wytyczne dotyczące
przepisywania leków



► Nadużywanie substancji

Jakie są dowody na nadużywanie produktu Spravato®?

- Ketamina, mieszanina racemiczna arketaminy i esketaminy,¹ jest produktem leczniczym, dla którego zgłaszano rekreacyjne nadużywanie.¹⁹ Produkt leczniczy Spravato® zawiera esketaminę i może być nadużywany lub niewłaściwie stosowany.¹
- Jednak podczas badań klinicznych fazy 3 nie zgłaszano zachowań związanych z poszukiwaniem leku (np. prośby o zmianę dawkowania i / lub zmianę zestawu).²⁰
- Możliwość przedawkowania produktu leczniczego Spravato® przez pacjenta jest zminimalizowana ze względu na podawanie, odbywające się pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia.¹

- W badaniu potencjalnego nadużywania przeprowadzonym wśród osób przyjmujących rekreacyjnie różne substancje (n = 41) pojedyncze dawki esketaminy w aerozolu do nosa (84 mg i 112 mg) i dodatnia kontrola ketaminą podawaną dożylnie (0,5 mg/kg w infuzji w ciągu 40 minut) skutkowały lepszymi wynikami niż placebo w subiektywnych ocenach „lubienia narkotyków” i innych miarach subiektywnych działań narkotycznych.¹
- Na podstawie wyników PWC-20* zgodnie z danymi z badań klinicznych, nie było dowodów na występowanie zespołu odstawienia po zaprzestaniu leczenia produktem Spravato®.²⁰
- Przeanalizowano dane ze wszystkich badań klinicznych produktu Spravato® pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych związanych z OUN i sugerujących nadużywanie substancji. Po przyjęciu dawki najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które mogą być związane z nadużywaniem substancji, były zawroty głowy, senność i dysocjacja.²⁰
 - Objawy zazwyczaj zgłaszano wkrótce po podaniu produktu Spravato®. Miały charakter przemijający i samoograniczający, a ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane.²⁰

W jaki sposób zminimalizować ryzyko nadużycia?

- Możliwości nadużywania, niewłaściwego stosowania i rekreacyjnego wykorzystania produktu leczniczego Spravato® są zminimalizowane, ponieważ podawanie produktu odbywa się pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia.¹
- Produkt Spravato® podaje się wyłącznie w placówce ochrony zdrowia pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia; pacjenci nie mogą samodzielnie stosować produktu Spravato® w domu.
 - W większości krajów europejskich Spravato® jest lekiem kontrolowanym o rygorystycznych wymaganiach dotyczących obrotu.
 - Po użyciu dozownik z aerozolem do nosa zawiera minimalną pozostałość produktu i należy go ostrożnie zutylizować, zgodnie z lokalnymi przepisami.

*Lista kontrolna lekarza z 20-elementami dotyczącymi odstawienia

- Spravato® podaje się rzadko i w małych dawkach (28–84 mg dwa razy w tygodniu w początkowej fazie dawkowania, stopniowo zmniejszając częstotliwość do podawania raz na 2 tygodnie¹). Dla porównania rekreacyjne stosowanie ketaminy może być w dawkach od 10-250 mg a u osób uzależnionych do 4000 mg.²¹
- W długoterminowym badaniu klinicznym 38% pacjentów przyjmujących Spravato® zmniejszało dawkowanie z tygodniowego na użycia raz na 2 tygodnie; w oparciu o wskaźniki nasilenia depresji, niektórzy pacjenci (24%) pozostawali na tygodniowym dawkowaniu, podczas gdy inni (38%) mieli zmienną częstotliwość dawkowania.⁶
- W badaniach klinicznych produktu Spravato® nie odnotowano przypadków, w których pacjenci prosili o zwiększenie dawki lub częstości dawkowania (potencjalny wczesny wskaźnik zachowań związanych z poszukiwaniem substancji).²⁰



Kto jest narażony na nadużywanie substancji?

- Przed przepisaniem produktu Spravato® należy dokładnie ocenić u każdego pacjenta ryzyko związane z nadużywaniem lub niewłaściwym użyciem. Osoby z historią nadużywania lub uzależnienia od substancji mogą być bardziej narażone na nadużywanie i niewłaściwe stosowanie produktu Spravato®.¹

Jak oceniać i monitorować oznaki nadużywania substancji

- Należy stale obserwować pacjentów otrzymujących produkt Spravato® pod kątem rozwoju zachowań nadużywania lub niewłaściwego stosowania, w tym zachowań związanych z poszukiwaniem substancji.
- Oznaki nadużywania mogą obejmować: próbę przekierowania (próba uzyskania większej ilości aerozoli do nosa), zachowań związanych z poszukiwaniem substancji (prośba o częstsze lub większe dawki Spravato® bez potrzeby medycznej) oraz inne objawy głodu narkotykowego lub odstawienia. Jeśli u pacjentów występuje śródmiąższowe zapalenie pęcherza, może to świadczyć o nadużywaniu ketaminy z nielegalnego źródła (w badaniach klinicznych nie stwierdzono przypadków śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego związanego ze stosowaniem produktu Spravato®¹).
- Jeśli podejrzewa się nadużycie, należy monitorować objawy i skonsultować się z lokalnymi ośrodkami wsparcia i ze specjalistami.



Lokalne wytyczne dotyczące przepisywania leków

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, zawierający środki odurzające lub substancje psychotropowe określone w odrębnych przepisach – Rpw.

W celu minimalizacji ryzyka nadużywania produktu leczniczego będzie on dostarczany bezpośrednio do placówek ochrony zdrowia oraz lekarzy wykonujących zawód w ramach praktyki zawodowej z pominięciem aptek ogólnodostępnych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do firmy Janssen-Cilag Polska Spółka z o.o.: telefonicznie (+48 22 237 6000) lub pocztą elektroniczną (JanssenPVPoland@its.jnj.com).

Harmonogram minimalizacji ryzyka

Przygotowanie

- Dokładnie oceń kwalifikujących się pacjentów, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, jednocześnie stosowane leki i indywidualne ryzyko dla czterech zidentyfikowanych zagrożeń
- Omów z pacjentem cztery zidentyfikowane zagrożenia i wyjaśnij objawy, które mogą wystąpić
- Zaleć pacjentowi, aby unikał:
 - spożywania pokarmu na 2 godziny przed podaniem leku
 - stosowania donosowych kortykosteroidów lub leków zmniejszających przekrwienie błony śluzowej nosa na 1 godzinę przed podaniem leku
 - picia płynów na 30 minut przed podaniem leku
- Poinstruj pacjenta, aby po przyjęciu produktu Spravato® nie prowadził pojazdu, tylko skorzystał z komunikacji miejskiej lub poprosił kogoś o transport do domu

Przed podaniem

- Zapewnij pacjentowi komfortowe warunki do przyjęcia produktu Spravato®
- Zmierz ciśnienie krwi i upewnij się, że mieści się w dopuszczalnym zakresie
- Upewnij się, że pacjent wie, jak samodzielnie stosować produkt Spravato®
- Potwierdź, że przed podaniem Spravato® pacjent unikał:
 - spożywania pokarmu na 2 godziny przed podaniem leku
 - stosowania donosowych kortykosteroidów lub leków zmniejszających przekrwienie błony śluzowej nosa na 1 godzinę przed podaniem leku
 - picia płynów na 30 minut przed podaniem leku

Po podaniu

- Regularnie obserwuj pacjenta pod kątem działań niepożądanych
- Zmierz ciśnienie krwi pacjenta po około 40 minutach od podania dawki, a następnie zgodnie z kliniczną potrzebą

Gotowość do wyjścia

- Skorzystaj z dołączonej listy kontrolnej gotowości do opuszczenia placówki, aby ustalić, czy pacjent jest gotowy do wyjścia
- Sprawdź, czy ciśnienie krwi jest na akceptowalnym poziomie
- Upewnij się, że pacjent jest stabilny klinicznie przed opuszczeniem przez niego placówki
- Zanim pacjent opuści placówkę sprawdź jego samopoczucie
- Upewnij się, że pacjent zaplanował podróż do domu środkami transportu publicznego lub poprosił kogoś o transport



Prowadzenie pojazdów lub obsługiwane maszyn wymaga pełnej czujności i koordynacji ruchowej. Należy poinformować pacjentów, aby po podaniu produktu Spravato® nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, aż do następnego dnia po spokojnej nocy, przespanej snem regenerującym.

Referencje

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Spravato® (esketamina), listopad 2019.
2. Duman RS. *F1000Research* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-659.
3. Molero P, et al. *CNS Drugs* 2018; 32: 411–420.
4. Popova V, et al. *Am J Psychiatry* 2019; 176:428–438.
5. Popova V, et al. *Am J Psychiatry* 2019; 176:428–438 (Supplementary info)
6. Wajs E, et al. Poster T67. American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) 2018 Annual Meeting, Miami Beach, USA. 31 May 2018.
7. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82796
8. Bremner JD, et al. *J Trauma Stress* 1998; 11: 125–136.
9. Fedgchin M, et al. Poster 18. The 9th Biennial Conference of the International Society for Affective Disorders (ISAD) and the Houston Mood Disorders Conference. Houston, USA. 21 September 2018.
10. Williamson D, et al. Poster 236. Psych Congress 2018. Orlando, USA. 25–28 October 2018.
11. Williamson D, et al. Poster. The International Society for CNS Clinical Trials and Methodology (ISCTM) 2019 Annual Scientific Meeting. Washington DC, USA. 20 February 2019.
12. Maaranen P, et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39:387–394.
13. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82799
14. Janssen. Esketamine FDA advisory committee presentation 2018. Available at <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf>. Accessed October 2019.
15. American society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia 2014; Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedationanalgesia>. Accessed October 2019.
16. Perkins GD, et al. *Resuscitation* 2015; 95:81–99.
17. Doherty T, et al. Poster P8-031. Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA) 2019, San Francisco, USA. 21 May 2019.
18. Salkic S, et al. *Mater Sociomed* 2014; 26:12–16.
19. Liu Y, et al. *Brain Res Bull* 2016; 126:68–73.
20. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-76613
21. Morgan CJA, et al. *Addiction* 2009; 104:77–87.

Pełna informacja o produkcie w Charakterystyce Produktu Leczniczego



Yvonne Ford , bez tytułu

Obraz e zbiorów Reflections Art in Health, organizacja charytatywna kierowana przez użytkowników, która promuje zdrowie psychiczne poprzez sztukę kreatywną.