

Opatrenia na minimalizáciu rizika u pacientov
liečených nosovou roztokovou aerodisperziou
Spravato[®]▼ (esketamín)
Príručka pre zdravotníckych pracovníkov

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete na konci tejto príručky (strana 33).

Obsah

Úvod	3
Čo je Spravato®?	4
Ako Spravato® účinkuje?	6
Ako sa Spravato® podáva?	7
Požiadavky na zdravotnícke zariadenie, kde sa podáva Spravato®	8
Podmienky, ktoré si vyžadujú osobitnú pozornosť	8
Monitorovanie pacientov pred podaním Spravata a po ňom	9
Ukončenie pozorovania	10
Prechodné disociačné stavy a poruchy vnímania	11
Čo sú prechodné disociačné stavy a poruchy vnímania (disociácia)?	11
Čo je dôkazom disociácie pri používaní Spravata?	12
U koho je riziko disociácie?	14
Ako vyhodnocovať a zvládať disociáciu	15
Poruchy vedomia a sedácia	16
Čo je dôkazom porúch vedomia pri používaní Spravata?	16
Čo je dôkazom sedácie pri používaní Spravata?	17
U koho je riziko sedácie?	19
Ako posudzovať a zvládať sedáciu	20
Zvýšený krvný tlak	22
Čo je dôkazom zvýšeného krvného tlaku pri používaní Spravata?	22
U koho je riziko zvýšeného krvného tlaku?	25
Ako posudzovať a monitorovať zvýšený krvný tlak	26
Boli pri liečbe Spravatom pozorované iné kardiovaskulárne príhody?	27
Zneužívanie lieku	29
Čo je dôkazom zneužívania lieku pri používaní Spravata?	29
Ako minimalizovať riziko zneužívania lieku	30
U koho je riziko zneužívania lieku?	31
Miestne usmernenie o predpisovaní	33
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie	33
Časová os minimalizácie rizík	34
Referencie	36

Úvod

Pred predpísaním Spravata (esketamínu vo forme nosovej aerodisperzie) si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

Táto príručka informuje zdravotníckych pracovníkov o štyroch identifikovaných nežiaducich účinkoch, ktoré sa môžu vyskytnúť pri liečbe Spravatom: prechodné disociačné stavy a poruchy vnímania (disociácia), poruchy vedomia (sedácia), zvýšený krvný tlak a zneužívanie lieku. Táto príručka popisuje riziká a vysvetľuje, ako ich minimalizovať a manažovať.

Prechodné disociačné
stavy a poruchy
vnímania

Poruchy vedomia

Zvýšený krvný
tlak

Zneužívanie lieku

Prosím, informujte pacientov, ich opatrovateľov a blízku rodinu, aby si prečítali priloženú Príručku pre pacienta za účelom porozumenia rizikám, ktoré sa môžu vyskytnúť pri liečbe Spravatom.

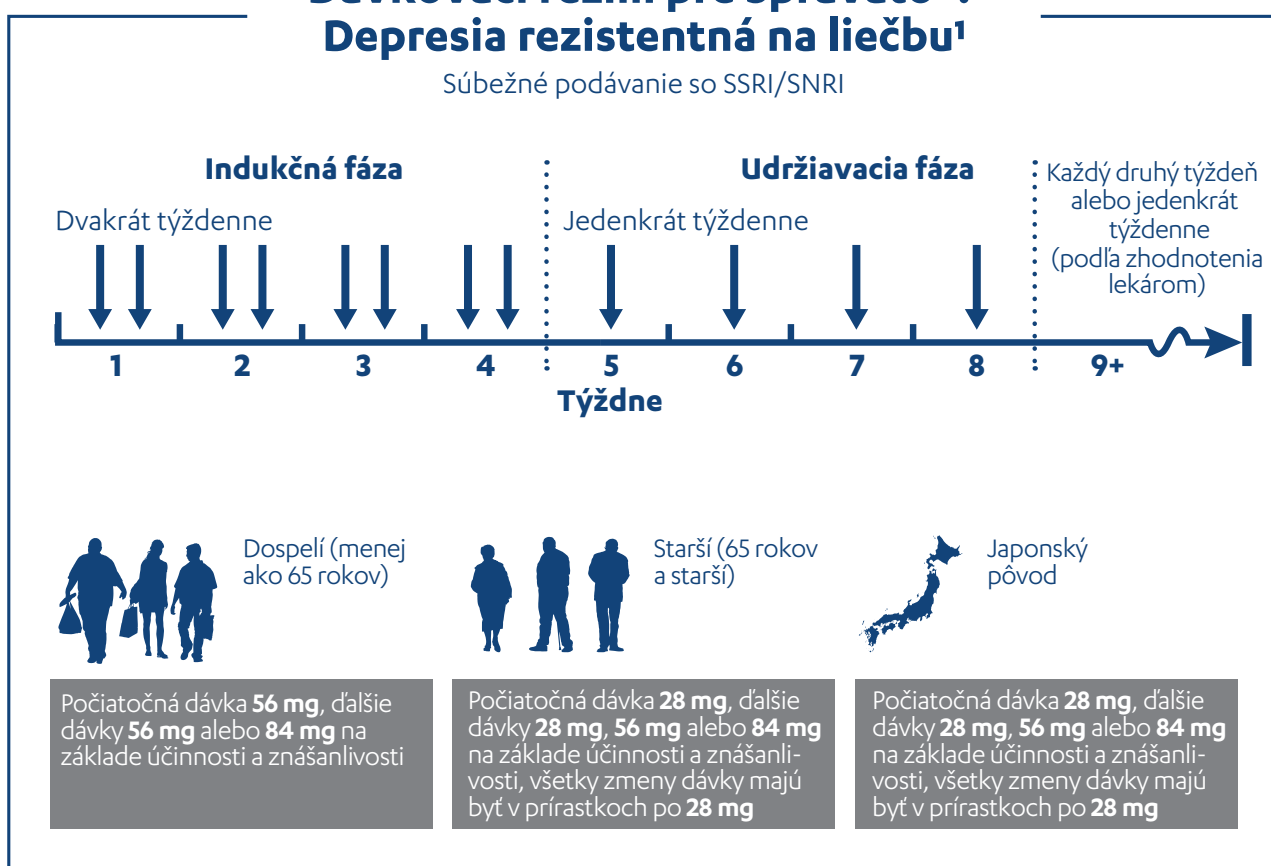
Čo je Spravato®?

Spravato® pre pacientov s depresiou rezistentnou na liečbu (TRD)

Indikácia: Spravato® je v kombinácii so SSRI alebo SNRI indikovaný dospelým pacientom s veľkou depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali na najmenej dve rôzne liečby antidepresívami.¹

Dávkovací režim pre Spravato®: Depresia rezistentná na liečbu¹

Súbežné podávanie so SSRI/SNRI



Spravato® na akútnu krátkodobú liečbu naliehavého psychiatrického stavu z dôvodu veľkej depresívnej poruchy (MDD-PE)

Indikácia: Spravato®, podávaný súbežne s perorálnou antidepresívnou liečbou, je indikovaný dospelým pacientom so stredne ťažkou až ťažkou epizódou veľkej depresívnej poruchy ako akútna krátkodobá liečba na rýchle zmiernenie depresívnych príznakov, ktoré sú na základe klinického posúdenia považované za naliehavý psychiatrický stav (pozri časť 5.1 SPC, kde je uvedený popis skúmaných populácií).¹

Neočakáva sa, že liek Spravato® vedie k špecifickému zmierneniu samovražedných myšlienok alebo správania či k prevencii samovraždy.

Použitie Spravata nevylučuje potrebu hospitalizácie, ak je to klinicky opodstatnené, aj keď u pacientov dôjde po úvodnej dávke Spravata k zlepšeniu. Liečba Spravatom má byť vždy sprevádzaná komplexným plánom klinickej starostlivosti.

Spravato® sa neskúmal u starších pacientov (vo veku 65 rokov a starších) ako liečba naliehavého psychiatrického stavu z dôvodu veľkej depresívnej poruchy.¹

Dávkovací režim pre Spravato®: Naliehavý psychiatrický stav z dôvodu veľkej depresívnej poruchy ¹

Súbežné podávanie s perorálnou antidepresívnou liečbou

Akútna krátkodobá liečba

Dvakrát týždenne



Počiatočná dávka **84 mg** u dospelých mladších ako 65 rokov, zníženie na **56 mg** na základe znášanlivosti

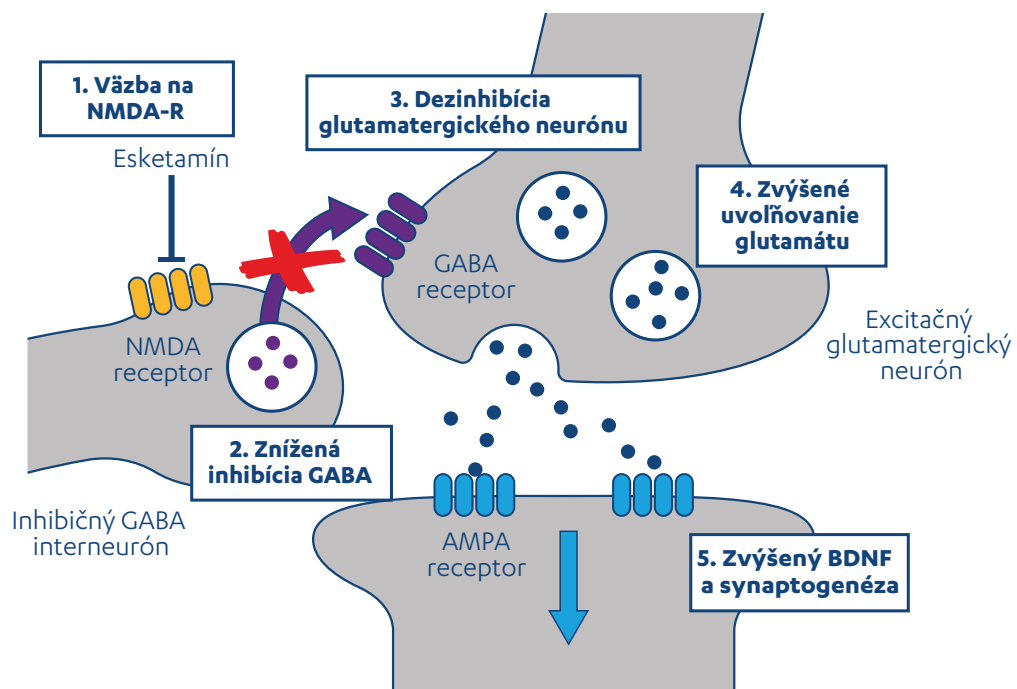
Ako Spravato® účinkuje?

Esketamín je S-enantiomér racemického ketamínu. Je to neselektívny, nekompetitívny antagonist receptoru N-metyl-D-aspartátu (NMDA), čo je ionotropný glutamátový receptor (obrázok 1).^{1,2} Esketamín má približne štvornásobne vyššiu afinitu k NMDA receptoru ako arketamín (R-ketamín, R-enantiomér ketamínu).³

Prostredníctvom antagonizmu receptora NMDA spôsobuje esketamín prechodné zvýšenie uvoľňovania glutamátu, čo vedie k zvýšeniu stimulácie receptora α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazol propiónovej kyseliny (AMPA) a následne k zvýšeniu neurotrofickej signalizácie, čo môže prispieť k obnoveniu synaptických funkcií v oblastiach mozgu, ktoré sú spojené s reguláciou nálady a emocionálneho správania. K rýchlejšej reakcii môže prispieť obnovenie dopaminergnej neurotransmisie v oblastiach mozgu zapojených do odmeňovania a motivácie a znížená stimulácia mozgových oblastí zapojených do anhedónie.¹

Vzhľadom na spôsob, akým Spravato® účinkuje, je spojené s určitými nežiaducimi účinkami vrátane štyroch tu identifikovaných rizík: prechodné disociačné stavy a poruchy vnímania (disociácia), poruchy vedomia (sedácia), zvýšený krvný tlak a zneužívanie lieku.¹

Obrázok 1



AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazol-propiónová kyselina; BDNF = mozgový neurotrofický faktor; GABA = kyselina γ -aminomaslová; NMDA-R = N-metyl-D-aspartátový receptor

Ako sa Spravato® podáva?

Spravato® si má podávať sám pacient pod priamym dohľadom zdravotníckeho pracovníka.¹ Pacienti majú počas podávania Spravata sedieť s hlavou naklonenou dozadu pod uhlom 45 stupňov.¹ Pozrite si Návod na použitie a podávanie alebo Súhrn charakteristických vlastností lieku, v ktorých nájdete všetky podrobnosti.

Rozhodnutie o predpísaní Spravata má urobiť psychiater. Monitorovanie po podaní dávky má vykonávať zdravotnícky pracovník so skúsenosťami s monitorovaním krvného tlaku.¹

Po podaní Spravata sa u pacientov môže vyskytnúť nevoľnosť a vracanie. Pacienti majú byť poučení, aby nejedli 2 hodiny pred podaním a nepili tekutiny 30 minút pred podaním. Pacientom sa má tiež odporučiť, aby 1 hodinu pred podaním Spravata nepoužívali žiadne nazálne podávané kortikosteroidy alebo dekonjestíva.¹



Jeden aplikátor obsahuje 28 mg esketamínu

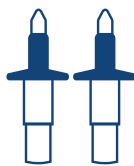
Jeden aplikátor je určený na podanie dvoch vstrekov (jeden vstrech do každej nosovej dierky)¹

28 mg



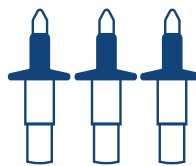
Jeden aplikátor

56 mg



Dva aplikátory

84 mg



Tri aplikátory

5 min odpočinok



medzi každým aplikátorom¹

Požiadavky na zdravotnícke zariadenie, v ktorom sa podáva Spravato®

- Vybavenie na monitorovanie krvného tlaku v zariadení, kde sa liek podáva.
- Pri liečbe pacientov s klinicky významnými alebo nestabilnými kardiovaskulárnymi alebo respiračnými ochoreniami má byť k dispozícii vhodné vybavenie na resuscitáciu a zdravotnícki pracovníci vyškolení v oblasti kardiopulmonálnej resuscitácie.¹

Podmienky, ktoré si vyžadujú osobitnú pozornosť

- U pacientov s klinicky významnými alebo nestabilnými kardiovaskulárnymi alebo respiračnými ochoreniami začnite liečbu Spravatom iba v prípade, že prínos prevažuje nad rizikom. Medzi ochorenia, ktoré je potrebné zvážiť, okrem iných patrí:
 - Závažná pľúcna nedostatočnosť vrátane chronickej obštrukčnej choroby pľúc
 - Spánkové apnoe s morbidnou obezitou (BMI \geq 35)
 - Pacienti s nekontrolovanou bradykardiou alebo tachykardiou vedúcou k hemodynamickej nestabilite
 - Pacienti s anamnézou infarktu myokardu. Títo pacienti majú byť pred podaním klinicky stabilní a bez srdcových príznakov
 - Hemodynamicky významné ochorenie srdcových chlopní alebo srdcové zlyhávanie (trieda III – IV podľa klasifikácie New York Heart Association).
- Pacienti, ktorí majú v anamnéze udalosti súvisiace so samovraždou, alebo pacienti, u ktorých sa pred začatím liečby prejavuje vyššia miera samovražedných predstáv, sú vystavení väčšiemu riziku samovražedných myšlienok alebo pokusov o samovraždu, a preto majú byť počas liečby starostlivo sledovaní.¹

Monitorovanie pacientov pred podaním Spravata a po ňom

Pred podaním

- Porozprávajte sa s pacientom o možných vedľajších účinkoch, ale uistite ho, že príznaky sa zmiernia relatívne rýchlo.
- Zmerajte krvný tlak pacienta a uistite sa, že je v bezpečnom rozmedzí na podávanie Spravata!
 - < 140/90 mmHg pre pacientov vo veku < 65 rokov
 - < 150/90 mmHg pre pacientov vo veku ≥ 65 rokovAk má pacient krvný tlak zvýšený, počkajte a meranie zopakujte.
- Presvedčte sa, že pacient sa vyhol!
 - jedeniu počas 2 hodín,
 - použitiu nazálne podávaných kortikosteroidov alebo dekonjestív počas 1 hodiny,
 - pitiu tekutín počas 30 minút.
- Pred rozhodnutím o začatí liečby Spravatom zvažte prínosy a riziká pre konkrétneho pacienta.

Po podaní

Pacienti majú byť pri každom liečebnom sedení monitorovaní po podaní Spravata zdravotníckym pracovníkom, ktorý má skúsenosti s monitorovaním krvného tlaku:

- Zmerajte krvný tlak pacienta približne 40 minút po podaní celej dávky Spravata (po podaní poslednej nosovej aerodisperzie) a následne podľa klinického posúdenia.¹
 - Ak má pacient zvýšený krvný tlak, naďalej ho pravidelne merajte, až kým sa nevráti na prijateľnú úroveň.
- Pozorne sledujte pacienta, či sa u neho nevyskytujú prejavy disociácie, sedácie a útlmu dýchania alebo akékoľvek ďalšie nežiaduce reakcie.¹ Väčšina nežiaducich udalostí v klinických štúdiách bola prechodná a do 1,5 hodiny po podaní dávky vymizla.⁴
- Pacienti s klinicky významnými alebo nestabilnými kardiovaskulárnymi alebo respiračnými ochoreniami sa majú dôkladne monitorovať.¹
- Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených Spravatom boli závraty (31 %), disociácia (27 %), nauzea (27 %), bolesť hlavy (23 %), somnolencia (18 %), dysgeúzia (18 %), vertigo (16 %), hypestézia (11 %), vracanie (11 %) a zvýšený krvný tlak (10 %).¹
- Starší dospelí (vo veku ≥ 65 rokov) majú byť starostlivo monitorovaní, pretože keď sa po podaní lieku začnú pohybovať, môže byť u nich zvýšené riziko pádu.¹

Ukončenie pozorovania

- V klinickej štúdii fázy 3 zameranej na TRD bolo 93,2 % pacientov pripravených odísť do 1,5 hodiny po aplikovaní Spravata, zatiaľ čo všetci pacienti boli pripravení odísť do 3 hodín po aplikovaní Spravata.⁴
- Z dôvodu možnosti sedácie, disociácie a zvýšeného krvného tlaku musia byť pacienti monitorovaní zdravotníckym pracovníkom, kým nie sú považovaní za klinicky stabilných.¹
- Rozhodnutie o tom, kedy je pacient klinicky stabilný, má ošetrojúci lekár urobiť pomocou dokumentu Kontrolný zoznam pre lekárov, ktorý je poskytnutý k tejto príručke.



Vedenie motorového vozidla alebo obsluha strojov si vyžaduje úplnú duševnú bdelosť a motorickú koordináciu. Ak nie sú pacienti hospitalizovaní, poučte ich, aby nevedli vozidlo ani neobsluhovali stroje až do nasledujúceho dňa po podaní Spravata po pokojnom spánku.

► Prechodné disociačné stavy a poruchy vnímania

Čo sú prechodné disociačné stavy a poruchy vnímania (disociácia)?

Pojem disociácia sa vzťahuje na celý rad skúseností. * Môže zahŕňať: prechodné skreslenie v čase a priestore; zmenu vo vnímaní toho, čo ľudia cítia, vidia alebo počujú (napríklad zvuky sa javia hlasnejšie, farby sú jasnejšie); alebo subjektívny pocit oddelenia sa od okolitého prostredia alebo od vlastného tela.

Niektorí opísali túto skúsenosť ako pozorovanie vecí z pohľadu mimo vlastného tela. Disociácia je nepychotický stav. Niektorí ľudia to opísali ako pozitívnu alebo negatívnu skúsenosť, ale v klinických skúšaní išlo o prechodný jav a zvyčajne sa jeho intenzita znížila po opakovanom podaní Spravata.¹

*Vrátane amnézie, depersonalizácie, derealizácie a poruchy identity⁸

Čo je dôkazom disociácie pri používaní Spravata?

- V klinických skúšaniach fázy 3 sa po podaní Spravata vyskytla disociácia u 27 % pacientov, čo bolo stanovené na základe hlásení nežiaducich udalostí (obrázok 2A).¹
- V skúšaniach fázy 3 bola väčšina nežiaducich udalostí spojených s disociáciou hlásená s miernou alebo stredne závažnou intenzitou, pričom < 4 % udalostí boli hlásené ako závažné.¹
- V dlhodobom skúšaní zameranom na TRD malo < 1 % pacientov disociáciu natoľko závažnú, že prerušili liečbu Spravatom.⁵
- Príznaky disociácie typicky ustúpili po 1,5 hodine od podania dávky (obrázok 2B) a ich závažnosť mala tendenciu časom sa znižovať s opakovanými liečebnými sedeniami.¹

Spolu vo všetkých skúšaniach fázy 3 skúmajúcich Spravato® dostalo lieky z dôvodu disociácie 11 pacientov. Nepoužívali sa žiadne lieky konkrétne na liečbu disociácie, ale skôr na zvládnutie stavu duševného nepokoja alebo úzkosti.^{6,7}

V klinických skúšaniach fázy 3 sa disociácia hodnotila aj pomocou skóre na stupnici disociačných stavov stanoveného lekárom (CADSS)⁸ na vyhodnotenie závažnosti a časového priebehu akýchkoľvek disociačných zážitkov.

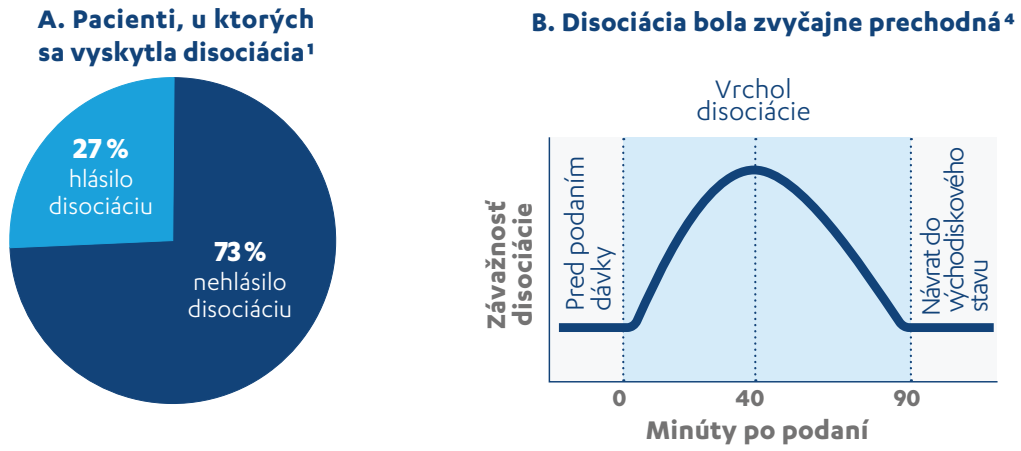
- Závažnosť disociácie hodnotenej pomocou skóre CADSS mala v priebehu času tendenciu znižovať sa pri opakovanom podávaní Spravata (obrázok 2C).⁹
- V klinickom skúšaní zamernom na TRD s fixnou dávkou malo príznaky disociácie o niečo vyššie percento pacientov v skupine s dávkou 84 mg ako v skupine s dávkou 56 mg.¹⁰

Post hoc analýza* ukázala, že ak u pacienta došlo k disociácii v 1. týždni, často došlo uňho k disociácii aj v 2. až 4. týždni. Naproti tomu, ak u pacienta nedošlo k disociácii v 1. týždni, často uňho nedošlo k disociácii ani v 2. až 4. týždni.¹¹

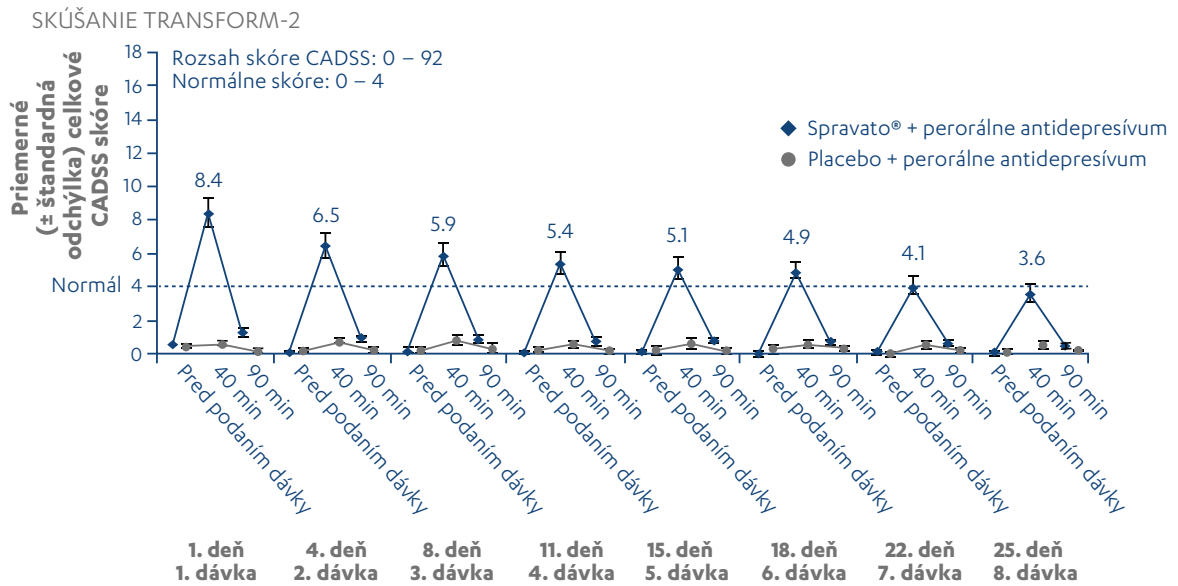
Ďalšia post hoc analýza ukázala, že zmeny telesných pocitov, všeobecné vnímanie zmien a všeobecný pocit oddelenosti od vlastnej osobnosti (depersonalizácia) boli najbežnejšími položkami stupnice CADSS u pacientov s klinicky hlásenými nežiaducimi účinkami v podobe disociácie.¹²

*Z klinických skúšaní TRANSFORM-1 a -2 s pacientmi s TRD.

Obrázok 2



C. Závažnosť disociácie sa časom znižila⁹



U koho je riziko disociácie?

Je dôležité skontrolovať anamnézu pacienta a posúdiť jeho predchádzajúce riziko disociácie

K disociácii dochádza častejšie u ľudí s nasledujúcou anamnézou:^{8,13}

- posttraumatická stresová porucha (PTSP),
- zlé zaobchádzanie v detstve alebo traumatické udalosti,
- poruchy príjmu potravy,
- zneužívanie liekov (vrátane alkoholu),
- alexitýmia,
- úzkostné poruchy a poruchy nálady,
- samovražedné sklony.

Ako vyhodnocovať a zvládať disociáciu

Neexistuje konkrétne usmernenie pre zvládanie disociácie, lekári zapojení do klinických skúšaní so Spravatom však zistili, že sú užitočné nasledujúce kroky:

- Pred podaním
 - Upozornite pacienta, že sa môže uňho vyskytnúť disociácia, ale uistite ho, že príznaky sa zmiernia relatívne rýchlo a tento stav môže byť pozitívnym alebo negatívnym zážitkom.
 - Zabezpečte bezpečné, pohodlné a pokojné prostredie pre podanie Spravata; môže byť užitočné vyhnúť sa jasnému svetlu alebo príliš veľkému množstvu podnetov.
 - Môže byť užitočné pacientovi navrhnúť, aby sa počas liečebného sedenia sústredil na príjemné myšlienky alebo počúval hudbu.
- Po podaní
 - Identifikujte disociáciu, ak pacient nahlási jej príznaky alebo sa správa spôsobom svedčiacim o disociácii.
 - Poskytnite pacientovi podporu a pomoc, ak vyjadrí počas disociácie nejaké obavy.
 - Aj keď väčšina prípadov disociácie v klinických skúšaní so Spravatom nevyžadovala farmakologickú intervenciu,⁷ predpísanie benzodiazepínov na základe klinického posúdenia môže byť nápomocné pacientom, ktorí zažívajú vysoký stupeň úzkosti.
 - V prípade vizuálnych disociačných zážitkov môže byť užitočné pacientovi odporučiť, aby nezatváral oči.
 - Ak sa u pacienta vyskytne disociácia, uistite ho, že jeho príznaky sa zmiernia pomerne rýchlo.
 - Pozorujte pacienta, kým nie je na základe klinického posúdenia klinicky stabilný.



Vedenie motorového vozidla alebo obsluha strojov si vyžaduje úplnú duševnú bdelosť a motorickú koordináciu. Ak nie sú pacienti hospitalizovaní, poučte ich, aby nevedli vozidlo ani neobsluhovali stroje až do nasledujúceho dňa po podaní Spravata po pokojnom spánku.

► Poruchy vedomia a sedácia

Čo je dôkazom porúch vedomia pri používaní Spravata?

Slovné spojenie „poruchy vedomia“ zahŕňa celý rad hlásených príznakov od sedácie, zmeneného stavu vedomia, kolísania vedomia, zníženej úrovne vedomia a straty vedomia až po letargiu, somnolenciu, sopor a stupor.¹⁴

- V klinických skúšaniach zameraných na TRD malo 21,7 % pacientov „poruchy vedomia“ (termín, ktorý zahŕňa celý rad príznakov*) po podaní Spravata, ako bolo stanovené na základe hlásení nežiaducich udalostí; 94,8 % z týchto udalostí bolo hlásených ako mierne alebo stredne závažné.¹⁴
- Päť pacientov prerušilo klinické skúšania fázy 3[†] zamerané na TRD z dôvodu udalostí označovaných ako „poruchy vedomia“.^{‡,14}
- V klinických skúšaniach zameraných na TRD sa sedácia zvyčajne začala objavovať krátko po podaní a vrcholila 30 až 45 minút po podaní Spravata.¹⁵

*Definované v slovníku MedDRA pojmami sedácia, zmenený stav vedomia, kolísanie vedomia, znížená úroveň vedomia, strata vedomia, letargia, somnolencia, sopor alebo stupor.¹⁴

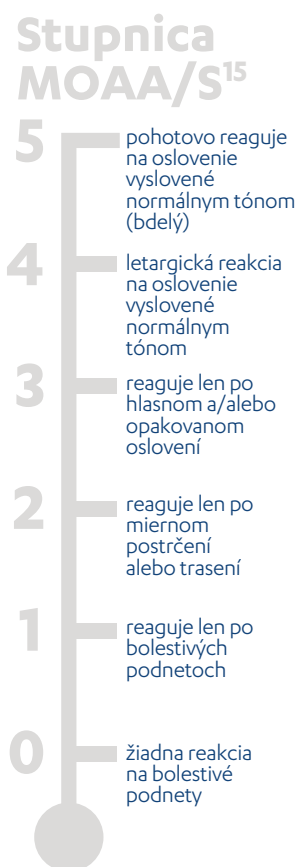
[†]Všetky prípady boli v skúšaní SUSTAIN-2; v skúšaniach TRANSFORM-1, -2 alebo -3 alebo SUSTAIN-1 sa nepozorovali žiadne prípady prerušenia liečby pre udalosti „poruchy vedomia“.¹⁴

[‡]Definované v slovníku MedDRA pojmami sedácia, somnolencia alebo znížená úroveň vedomia.¹⁴

Čo je dôkazom sedácie pri používaní Spravata?

Sedácia je spektrum príznakov od miernej ospalosti po stratu vedomia alebo anestéziu.¹⁶ V klinických skúšaníach sedácia obvykle ustúpila do 1,5 hodiny po podaní dávky. Všetky prípady sedácie ustúpili spontánne; nebol pozorovaný žiaden útlm dýchania a hemodynamické parametre zostali v normálnom rozmedzí.¹

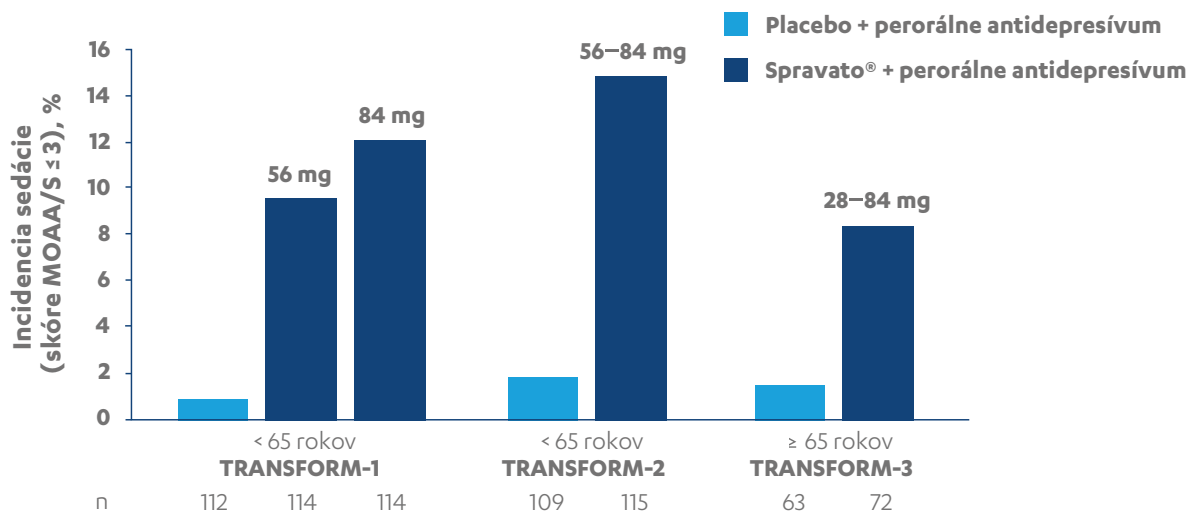
- Sedácia bola podrobne vyhodnotená počas klinických skúšaní so Spravatom
 - pomocou stupnice MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation).¹⁵
 - Incidencia stredne závažnej alebo silnejšej sedácie definovanej ako skóre MOAA/S ≤ 3 , bola 8 až 18,4 % u pacientov liečených Spravatom v porovnaní s 0,9 až 2,7 % u pacientov, ktorí dostávali placebo (obrázok 3).^{14,17-19}
 - V klinických skúšaníach zameraných na TRD bola sedácia väčšinou mierna (skóre MOAA/S 4), pričom iba 11 pacientov liečených Spravatom malo závažnú sedáciu (skóre MOAA/S 0 alebo 1).¹⁵
 - V klinických skúšaníach, ktoré sa zameriavajú na indikáciu MDD-PE, sa u pacientov používajúcich Spravato® vyskytol len jeden prípad hlbokkej sedácie (skóre MOAA/S ≤ 1).⁷
 - Dôležitým mechanizmom pre niektoré nezvyčajné hodnoty sedácie môže byť súbežné použitie benzodiazepínu.¹⁵
 - Post hoc analýza* u pacientov s TRD odhalila, že ak sa u pacienta prejaví somnolencia (príznak sedácie) v prvom týždni, často sa uňho somnolencia vyskytne aj v nasledujúcich týždňoch. Naproti tomu, ak u pacienta nedošlo k somnolencii v 1. týždni, často uňho nedošlo k somnolencii ani v 2. až 4. týždni.¹¹



*Zo skúšaní TRANSFORM-1 a -2

Obrázok 3

Incidencia sedácie v klinických skúšaníach so Spravatom¹⁴



ASPIRE I: U 13/113 (11,5 %) pacientov došlo k sedácii v skupine s esketamínom v dávke 84 mg
Placebo: 1/112 (0,9 %)¹⁸

ASPIRE II: U 21/114 (18,4 %) pacientov došlo k sedácii v skupine s esketamínom v dávke 84 mg
Placebo: 3/113 (2,7%)¹⁹

U koho je riziko sedácie?

Čo zvyšuje riziko sedácie?

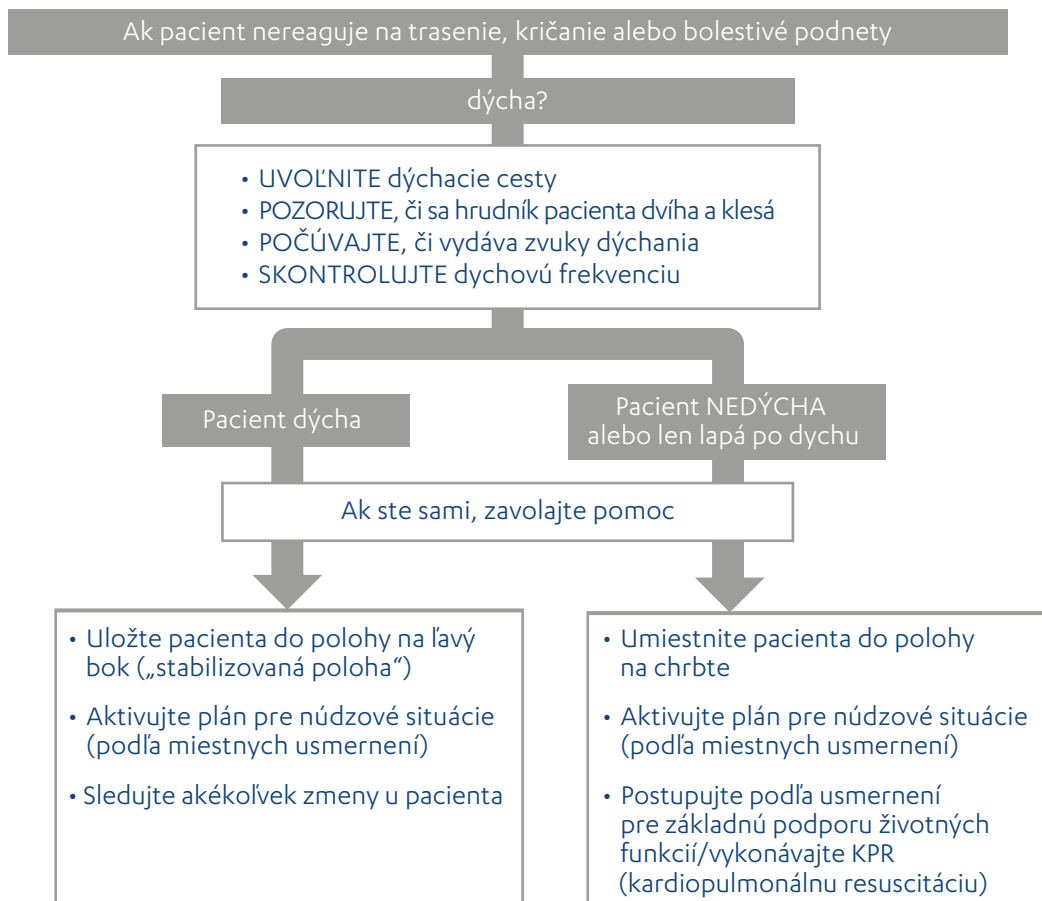
- Niektoré lieky tlmiace CNS, ako sú benzodiazepíny alebo opioidy, môžu sedáciu zvýšiť. Ak váš pacient dostáva tieto lieky, pozorne ho sledujte po podaní Spravata z hľadiska prejavov sedácie.¹
- Aj alkohol môže zvýšiť sedáciu¹; preto odporučte svojim pacientom, aby sa vyhýbali alkoholu deň pred podaním a deň po podaní Spravata.
- U pacientov s určitými zdravotnými problémami môže byť zvýšené riziko sedácie a pred začatím liečby Spravatom je potrebné dôkladne zvážiť jeho použitie. Ďalšie podrobnosti nájdete v časti „Podmienky, ktoré si vyžadujú osobitnú pozornosť“ na strane 8.

Pred rozhodnutím o začatí liečby Spravatom zvážte prínosy a riziká pre konkrétneho pacienta.

Ako posudzovať a zvládať sedáciu

- Pred podaním
 - Pred začatím liečby Spravatom zvážte súbežne užívané lieky pacienta a posúďte prínosy a riziká liečby pre individuálneho pacienta.
 - Ak niektorý zo súbežne podávaných liekov môže zvýšiť riziko sedácie, zabezpečte dôkladné monitorovanie pacienta.
 - Upozornite pacienta, že sa môže uňho vyskytnúť sedácia, ale uistite ho, že príznaky sa zmiernia relatívne rýchlo.
 - Na podávanie Spravata poskytnite bezpečné prostredie.
- Po podaní
 - Po podaní Spravata má pacienta monitorovať zdravotnícky pracovník.
 - Potenciálna sedácia sa má pravidelne hodnotiť posúdením odpovede pacienta na podnety.
 - V prípade straty vedomia pacienta pozorne sledujte z hľadiska útlmu dýchania a zmeny hemodynamických parametrov (pokyny sú uvedené na obrázku 4).
 - Pozorujte pacienta, kým nie je na základe klinického úsudku pripravený odísť.

Obrázok 4: Čo robiť v naliehavých situáciách²⁰



► Zvýšený krvný tlak

Čo je dôkazom zvýšeného krvného tlaku pri používaní Spravata?

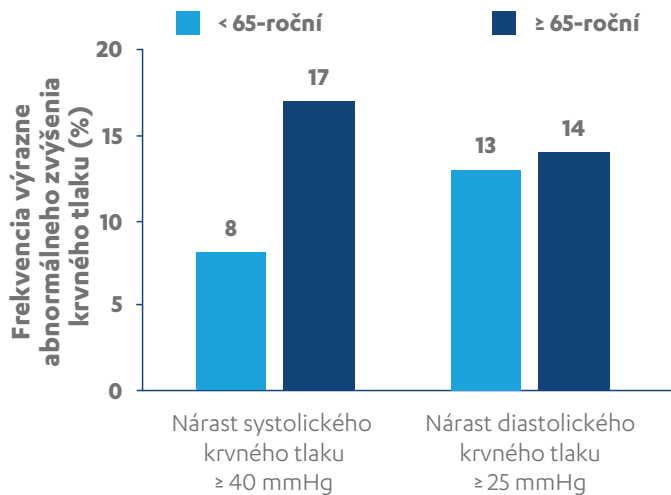
- Podávanie Spravata môže spôsobiť dočasné zvýšenie krvného tlaku na približne 1 – 2 hodiny.¹
- V klinických štúdiách zameraných na TRD bola frekvencia výrazne abnormálneho zvýšenia krvného tlaku (zvýšenie systolického tlaku ≥ 40 mmHg; zvýšenie diastolického tlaku ≥ 25 mmHg) vyššia u starších dospelých pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) ako u mladších pacientov (obrázok 5A).¹
- Incidencia zvýšeného systolického krvného tlaku (≥ 180 mmHg) bola v klinických štúdiách zameraných na TRD 3 % a diastolického krvného tlaku (≥ 110 mmHg) bola 4 % u pacientov, ktorí dostávali Spravato® plus perorálne antidepresívum.¹
- V dlhodobom skúšaní zameranom na TRD vysadilo Spravato® z dôvodu zvýšeného krvného tlaku menej ako 1 % pacientov.⁵
- V klinických skúšaní zameraných na indikáciu MDD-PE Spravato® preukázalo bezpečnostný profil v súlade s klinickými skúšaniami zameranými na TRD.^{18,19}

Podobne ako v prípade disociácie, aj zvýšenie krvného tlaku dosiahlo maximum približne 40 minút po podaní a vo všeobecnosti sa vrátilo na východiskovú hodnotu do 1,5 hodiny po podaní dávky v klinických skúšaní zameraných na TRD (obrázok 5B).⁴ V klinických skúšaní zameraných na indikáciu MDD-PE, sa pozoroval rovnaký trend.^{18,19}

Nežiaduce udalosti v podobe zvýšeného krvného tlaku, ktoré sa objavili počas liečby, boli prechodné a väčšinou mierne až stredne závažné.²¹

Obrázok 5

A. Frekvencia výrazne abnormálneho zvýšenia krvného tlaku u pacientov s TRD liečených Spravatom v kombinácii s perorálnym antidepresívom¹



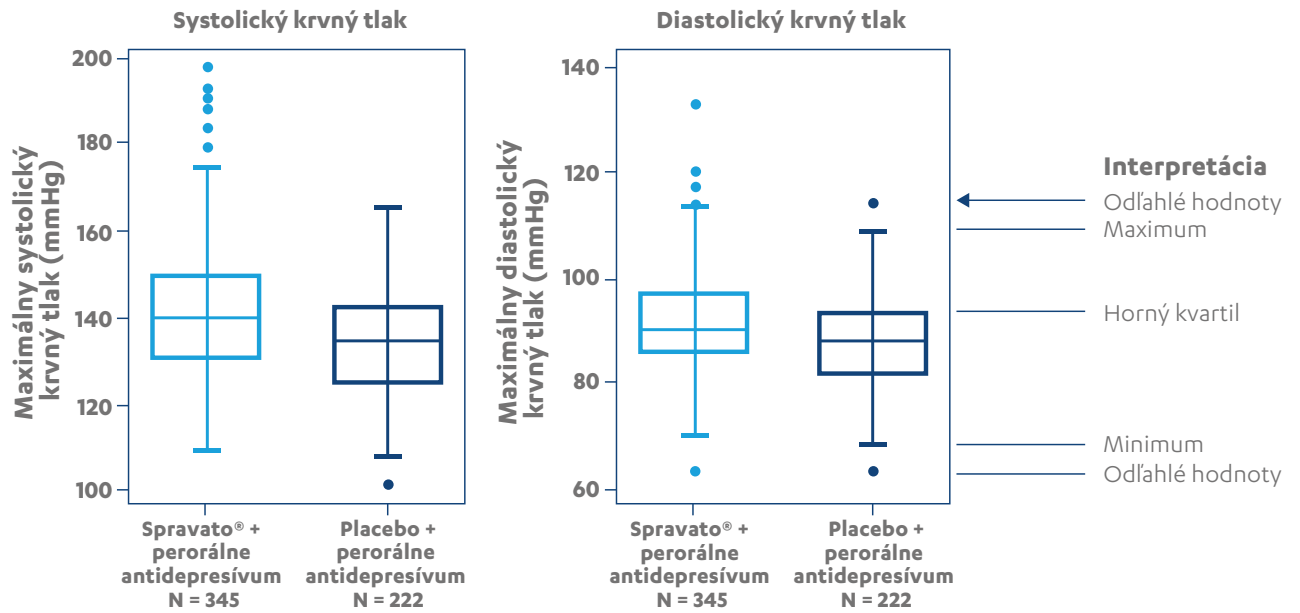
B. Zmena krvného tlaku pri liečbe Spravatom^{4,8,19}



- U pacientov liečených Spravatom a perorálnym antidepresívom v klinických štúdiách zameraných na TRD bolo zvýšenie krvného tlaku v priebehu času nasledovné:
 - približne 7 - 9 mmHg systolického a 4 - 6 mmHg diastolického krvného tlaku 40 minút po podaní dávky,
 - približne 2 - 5 mmHg systolického a 1 - 3 mmHg diastolického krvného tlaku 1,5 hodiny po podaní dávky.
- Rozsah maximálnych hodnôt krvného tlaku u pacientov s TRD vo veku 18 – 64 rokov liečených Spravatom je znázornený na obrázku 6.²¹

Obrázok 6

Priemerný maximálny krvný tlak po podaní dávky ^{*,21}



*Súhrnné výsledky z indukčnej fázy 4-týždňových dvojito zaslepených štúdií zameraných na TRD u pacientov vo veku 18 – 64 rokov.

U koho je riziko zvýšeného krvného tlaku?

Kontraindikácie

- Spravato® je kontraindikovaný u pacientov, u ktorých zvýšenie krvného tlaku alebo intrakraniálneho tlaku predstavuje vážne riziko¹, ako sú:
 - Pacienti s aneurymatickým cievnym ochorením (vrátane intrakraniálnej, hrudnej alebo abdominálnej aorty alebo periférnych arteriálnych ciev)
 - Pacienti s anamnézou intracerebrálneho krvácania
 - Pacienti, u ktorých sa nedávno (do 6 týždňov) vyskytla kardiovaskulárna príhoda vrátane infarktu myokardu.

Je dôležité získať úplnú anamnézu každého pacienta, ktorý môže dostávať Spravato®, aby sa posúdili prínosy a riziká liečby Spravatom pre individuálneho pacienta a úroveň rizika zvýšeného krvného tlaku

- U pacientov s určitými zdravotnými problémami môže byť zvýšené riziko zvýšenia krvného tlaku a pred začatím liečby Spravatom je potrebné dôkladne zvážiť jeho použitie.¹ Ďalšie podrobnosti nájdete v časti „Podmienky, ktoré si vyžadujú osobitnú pozornosť“ na strane 8.
- Krvný tlak sa má starostlivo monitorovať, keď sa esketamín používa súbežne s psychostimulanciami (napr. amfetamíny, metylfenidát, modafinil, armodafinil) alebo inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať krvný tlak (napr. deriváty xantínu, ergometrín, hormóny štítnej žľazy, vazopresín alebo inhibítory monoaminoxidázy, ako sú tranylcypromín, selegilín, fenelzín).¹

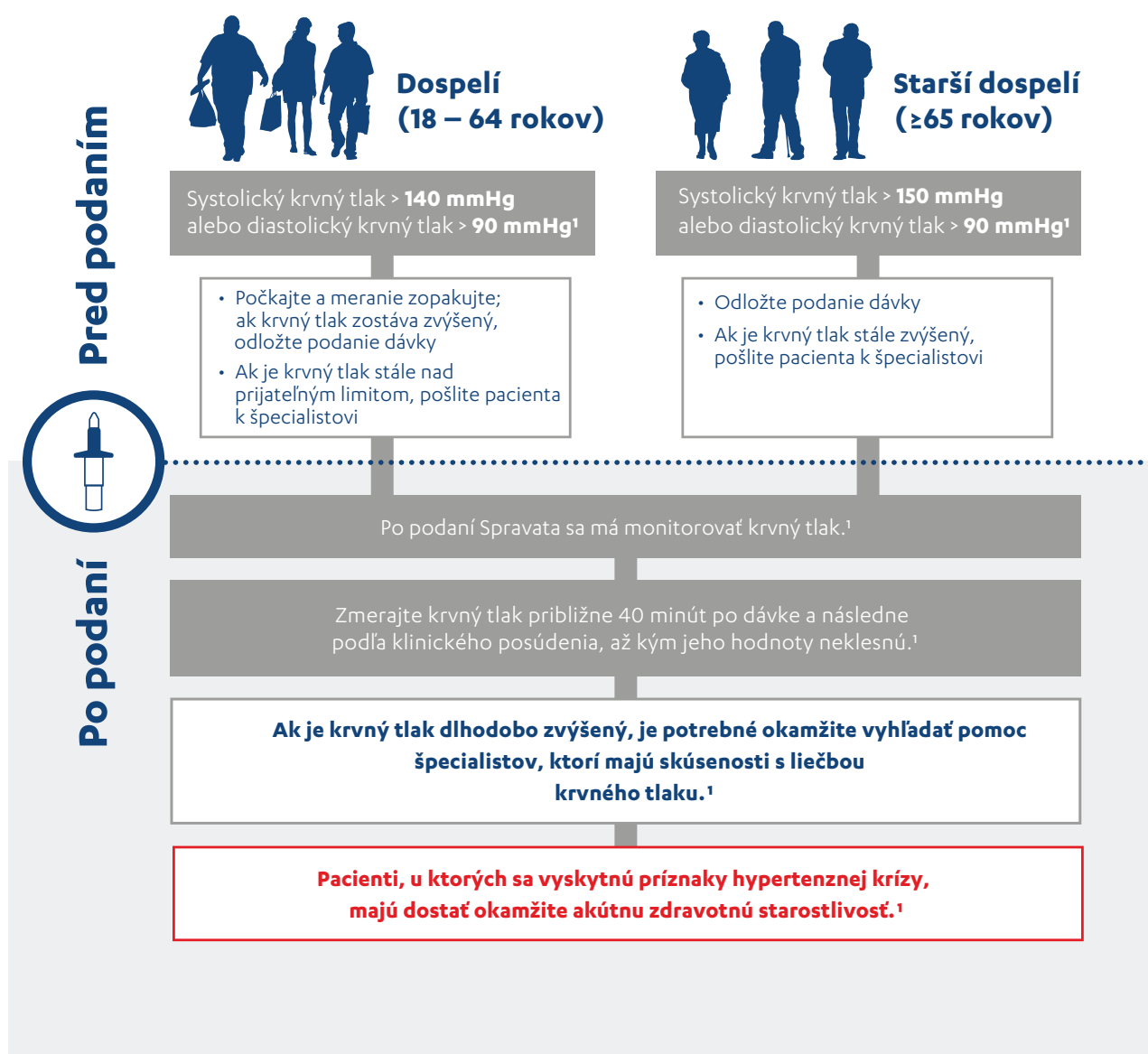
Ako posudzovať a monitorovať zvýšený krvný tlak

- Pred podaním
 - Pred podaním Spravata je potrebné odmerať krvný tlak.
 - Ak má pacient zvýšený krvný tlak (smerodajné hodnoty sú uvedené na obrázku 7), znova mu odmerajte krvný tlak.
 - Ak má pacient krvný tlak stále zvýšený, pred začatím liečby Spravatom zvážte zmenu životného štýlu alebo farmakologickú intervenciu na zníženie krvného tlaku.
 - Pred rozhodnutím o prípadnom odložení liečby Spravatom zvážte súbežne používané lieky pacienta a posúďte prínosy a riziká liečby pre individuálneho pacienta.
- Po podaní
 - Krvný tlak sa má merať približne 40 minút po podaní.
 - V prípade zvýšenia:
 - » Krvný tlak sa má opätovne skontrolovať (minimálne pred prepustením zo zdravotníckeho zariadenia), aby bolo isté, že sa vrátil na stabilnú a prijateľnú úroveň
 - » Ak je to potrebné (napríklad ak krvný tlak zostane zvýšený viac ako 90 minút), konzultujte situáciu so špecialistom, aby ste zvážili potrebu krátkodobo pôsobiacich antihypertenzív s pokračujúcim monitorovaním, až kým sa krvný tlak nevráti na stabilnú a prijateľnú úroveň. Ďalšie informácie o liečbe hypertenzie nájdete v usmerneniach Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) (www.escardio.org).
 - » Ak krvný tlak pacienta zostane zvýšený, vyhľadajte pomoc špecialistov, ktorí majú skúsenosti s liečbou krvného tlaku.

Ako rozpoznať hypertenznú epizódu

- Sledujte prejavy hypertenznej epizódy, ktorá môže zahŕňať¹⁸:
 - bolesť hlavy,
 - bolesť na hrudníku,
 - dýchavičnosť,
 - závraty,
 - nevoľnosť.
- Pacientom s príznakmi hypertenznej krízy zabezpečte okamžite akútnu zdravotnú starostlivosť.

Obrázok 7: Monitorovanie a liečba zvýšeného krvného tlaku



Boli pri liečbe Spravatom pozorované iné kardiovaskulárne príhody?

- Iné kardiovaskulárne nežiaduce udalosti neboli považované za klinicky významné identifikované riziká.²¹
- V štúdiách fázy 3 zameraných na TRD bol podiel pacientov s nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s abnormálnym srdcovým rytmom po podaní Spravata nízky (3 %).²¹
- V programe klinického vývoja Spravata neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na parametre EKG.²¹

► Zneužívanie lieku

Čo je dôkazom zneužívania lieku pri používaní Spravata?

- Ketamín, racemická zmes arketamínu a esketamínu¹, má dobre známy potenciál na rekreačné zneužívanie.²³ Spravato® obsahuje esketamín a môže byť predmetom zneužívania pacientom alebo niekým iným.¹
 - Počas klinických štúdií fázy 3 zameraných na TRD však neboli hlásené žiadne informácie o správaní, ktoré je prejavom vyhľadávania lieku (napr. žiadosti o zmeny dávkovania a/alebo zneužitie liečebných súprav inou osobou).²⁴
 - V klinickej praxi v reálnom svete je riziko zneužívania Spravata minimalizované podávaním lieku pod dohľadom.¹
-
- V štúdii zameranej na potenciál zneužívania u používateľov viacerých rekreačných drog (n = 41) mali jednorazové dávky nosovej aerodisperzie esketamínu (84 mg a 112 mg) a intravenózne podávaný ketamín (0,5 mg/kg podávaný infúziou počas 40 minút) ako pozitívna kontrolná látka za následok významne vyššie skóre v porovnaní s placebom pri subjektívnom hodnotení toho, aký má pacient „pôžitok z lieku“, a pri iných mierach subjektívnych účinkov liekov.¹
 - Na základe výsledkov PWC-20* nevyplýval z klinických štúdií zameraných na TRD žiaden dôkaz, ktorý by svedčil o zjavnom abstinенčnom príznaku po ukončení liečby Spravatom.²⁴
 - Údaje zo všetkých klinických štúdií so Spravatom zameraných na TRD boli skúmané z hľadiska výskytu nežiaducich udalostí súvisiacich s CNS a naznačujúcich zneužívanie lieku. Najčastejšie nežiaduce udalosti po podaní dávky, ktoré by mohli byť spojené so zneužívaním lieku, boli závraty, somnolencia a disociácia.²⁴
 - Príznaky boli hlásené prevažne krátko po podaní Spravata, boli prechodné a samoobmedzujúce a mierne alebo stredne intenzívne.²⁴

*Kontrolný zoznam pre lekárov na posúdenie abstinенčných príznakov, 20-bodový (hodnotený len v klinických skúšaníach zameraných na TRD z dôvodu krátkeho 4-týždňového trvania klinických skúšaní pre indikáciu MDD-PE).

Ako minimalizovať riziko zneužívania lieku

- Možnosť zneužívania alebo nesprávneho používania Spravata pacientom alebo inou osobou je minimalizovaná tým, že tento liek sa podáva pod priamym dohľadom zdravotníckeho pracovníka.¹
- Spravato® sa používa iba v zdravotníckom zariadení pod priamym dohľadom zdravotníckeho pracovníka; pacienti nemôžu používať Spravato® doma sami.
 - Spravato® je vo väčšine európskych krajín kontrolovaný liek s prísnyimi požiadavkami na dodávanie a obstarávanie.
 - Jednorazový aplikátor s nosovou aerodisperziou obsahuje po použití minimálne zvyškové množstvo lieku a má sa starostlivo zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi.
- Spravato® sa podáva v nízkych dávkach a s nízkou frekvenciou (28 – 84 mg dvakrát týždenne v najčastejšej dávkovacej fáze, frekvencia postupne klesá na jedenkrát za 2 týždne).¹ Naproti tomu použitie ketamínu bez lekárskeho predpisu sa môže pohybovať od 10 – 250 mg medzi rekreačnými používateľmi²¹ až po 4 000 mg medzi častými zneužívateľmi.²⁶
- V dlhodobej klinickej štúdii zameranej na TRD bolo u 38 % pacientov používajúcich Spravato® dávkovanie znížené z jedenkrát týždenne na jedenkrát každé 2 týždne; na základe skóre depresie zostali niektorí pacienti (24 %) na dávkovaní jedenkrát týždenne, zatiaľ čo ďalší (38 %) mali variabilnú frekvenciu dávkovania.⁵
- V klinických štúdiách so Spravatom zameraných na TRD neboli hlásené žiadne prípady, keď by pacienti požadovali zvýšenie dávky alebo frekvenciu dávkovania (potenciálny včasný indikátor správania, ktoré je prejavom vyhľadávania lieku).²⁴

U koho je riziko zneužívania lieku?

- Pred predpísaním Spravata u každého pacienta starostlivo posúďte riziko zneužitia alebo nesprávneho použitia. Osoby s anamnézou zneužívania lieku alebo závislosti môžu byť vystavené väčšiemu riziku zneužívania a nesprávneho používania Spravata.¹

Ako hodnotiť a monitorovať prejavy zneužívania lieku

- Neustále monitorujte pacientov, ktorí dostávajú Spravato®, z hľadiska vývoja správania alebo príznakov zneužívania alebo nesprávneho používania vrátane správania, ktoré je prejavom vyhľadávania lieku.
- Medzi prejavy zneužívania patria: pokus o získanie väčšieho množstva nosových aerodisperzií, správanie, ktoré je prejavom vyhľadávania lieku (žiadosť o častejšie alebo vyššie dávky Spravata bez medicínsky opodstatnenej potreby) a ďalšie príznaky túžby po lieku alebo abstinénčné príznaky. Ak sa u pacientov vyskytuje intersticiálna cystitída, môže to znamenať, že zneužívajú nelegálne predávaný ketamín (v klinických štúdiách sa nepozorovali prípady intersticiálnej cystitídy súvisiace so Spravatom¹).
- Ak existuje podozrenie na zneužitie, sledujte príznaky a konzultujte s miestnym centrom pre liečbu drogových závislostí a so špecialistami.

Miestne usmernenie o predpisovaní

Súčasťou ďalších opatrení na minimalizáciu rizík pri používaní lieku Spravato® je Program kontrolovaného prístupu, ktorý bol vytvorený s cieľom zabrániť/minimalizovať riziko zneužívania lieku pacientom.

Z toho dôvodu sa liek Spravato® nesmie v lekárni vydať do rúk pacienta.

Liek je viazaný na osobitné tlačivo lekárskeho predpisu označené šikmým modrým pruhom alebo osobitné tlačivo objednávky označené šikmým modrým pruhom a predpisuje/objednáva ho psychiater. Liek sa z nemocničnej alebo verejnej lekárne vydáva priamo do rúk zdravotníckeho pracovníka, ktorý zabezpečí, aby bol liek k dispozícii v zdravotníckom zariadení, kde sa samotný liek podáva.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Podozrenia na nežiaduce reakcie môžete hlásiť aj spoločnosti Janssen, Johnson & Johnson s.r.o., CBC III, Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, e-mail: farmakovigilance@its.jnj.com alebo telefonicky na +421 232 408 400.

Časová os minimalizácie rizík

Príprava	Pred podaním
<ul style="list-style-type: none">• Starostlivo vyhodnoťte pacientov vhodných na liečbu vzhľadom na ich komorbidity, súbežne podávané lieky a individuálne riziko pre štyri uvedené riziká• Porozprávajte sa s pacientom o štyroch uvedených rizikách a vysvetlite mu príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť• Poučte pacienta, aby sa vyhýbal:<ul style="list-style-type: none">- Jedeniu počas 2 hodín- Použitiu nazálne podávaných kortikosteroidov alebo dekonjestív počas 1 hodiny- Pitiu tekutín počas 30 minút• Ak pacient nie je hospitalizovaný, poučte ho, aby si naplánoval cestu domov verejnou dopravou alebo si zariadil, že ho niekto iný odvezie domov po podaní Spravata	<ul style="list-style-type: none">• Na podávanie Spravata poskytnite bezpečné a pokojné prostredie• Zmerajte pacientovi krvný tlak a uistite sa, že je v prijateľnom rozsahu• Zaistite, aby pacient vedel, ako si má sám podať Spravato®• Uistite sa, že pacient sa pred podaním Spravata vyhol:<ul style="list-style-type: none">- Jedeniu počas 2 hodín- Použitiu nazálne podávaných kortikosteroidov alebo dekonjestív počas 1 hodiny- Pitiu tekutín počas 30 minút

Po podaní

- Pravidelne u pacienta sledujte výskyt nežiaducich reakcií
- Zmerajte krvný tlak pacienta približne 40 minút po podaní dávky a následne podľa klinickej potreby

Ukončenie pozorovania

- Na určenie toho, kedy je pacient klinicky stabilný, použite „Kontrolný zoznam pre lekárov“
- Skontrolujte, či je krvný tlak na prijateľnej úrovni
- Ak pacient nie je hospitalizovaný:
 - Pred tým, ako pacient odíde domov, sa uistite, či je klinicky stabilný
 - Pred tým, ako pacient odíde, skontrolujte, ako sa cíti
 - Uistite sa, že pacient má naplánované cestovať domov verejnou dopravou alebo si zariadiť, aby ho niekto iný odviezol domov



Vedenie motorového vozidla alebo obsluha strojov si vyžaduje úplnú duševnú bdelosť a motorickú koordináciu. Ak nie sú pacienti hospitalizovaní, poučte ich, aby nevedli vozidlo ani neobsluhovali stroje až do nasledujúceho dňa po podaní Spravata po pokojnom spánku.

Referencie

1. Janssen Cilag International NV. Spravato® (esketamín) Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dátum revízie 05/2021.
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. Wajs E, et al. *J Clin Psychiatry* 2020; 81:19m12891.
6. Janssen Cilag International NV. Údaje v archíve. RF-82796.
7. Fua S, et al. Poster prezentovaný na podujatí American Psychiatric Nurses Association (APNA) 34th Annual Conference, Virtual Meeting. 30. septembra - 4. októbra 2020.
8. Bremner JD, et al. *J Trauma Stress* 1998; 11:125 -136.
9. Popova V, et al. *Am J Psychiatry* 2019; 176:428 -438 (Doplnkové informácie)
10. Fedgchin M, et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22:616 -630
11. Williamson D, et al. Poster 236. Poster prezentovaný na podujatí Psych Congress 2018. Orlando, USA. 25. - 28. októbra 2018.
12. Williamson D, et al. Poster prezentovaný na podujatí The International Society for CNS Clinical Trials and Methodology (ISCTM) 2019 Annual Scientific Meeting. Washington, D.C., USA. 20. februára 2019.
13. Maaranen P, et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39:387 -394.
14. Janssen Cilag International NV. Údaje v archíve. RF-82799.
15. Janssen. Prezentácia poradného výboru FDA pre esketamín 2018. K dispozícii na adrese: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf>. Navštívené v januári 2021.
16. American society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia 2014. K dispozícii na adrese: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedationanalges>. Navštívené v októbri 2019.
17. Ochs-Ross, et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020; 28:121 -141.
18. Fu D, et al. *J Clin Psychiatry* 2020;81: 19m13191.
19. Ionescu DF, et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020; pyaa068.
20. Perkins GD, et al. *Resuscitation* 2015; 95:81 -99.
21. Doherty T, et al. *CNS Drugs* 2020; 34:229 -310.
22. Salkic S, et al. *Mater Sociomed* 2014; 26:12 -16.
23. Liu Y, et al. *Brain Res Bull* 2016; 126:68 -73.
24. Janssen Cilag International NV. Údaje v archíve. RF-76613.
25. Corazza O, et al. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19:454 -460.
26. Morgan CJ, et al. *Addiction* 2009; 104:77 -87.

