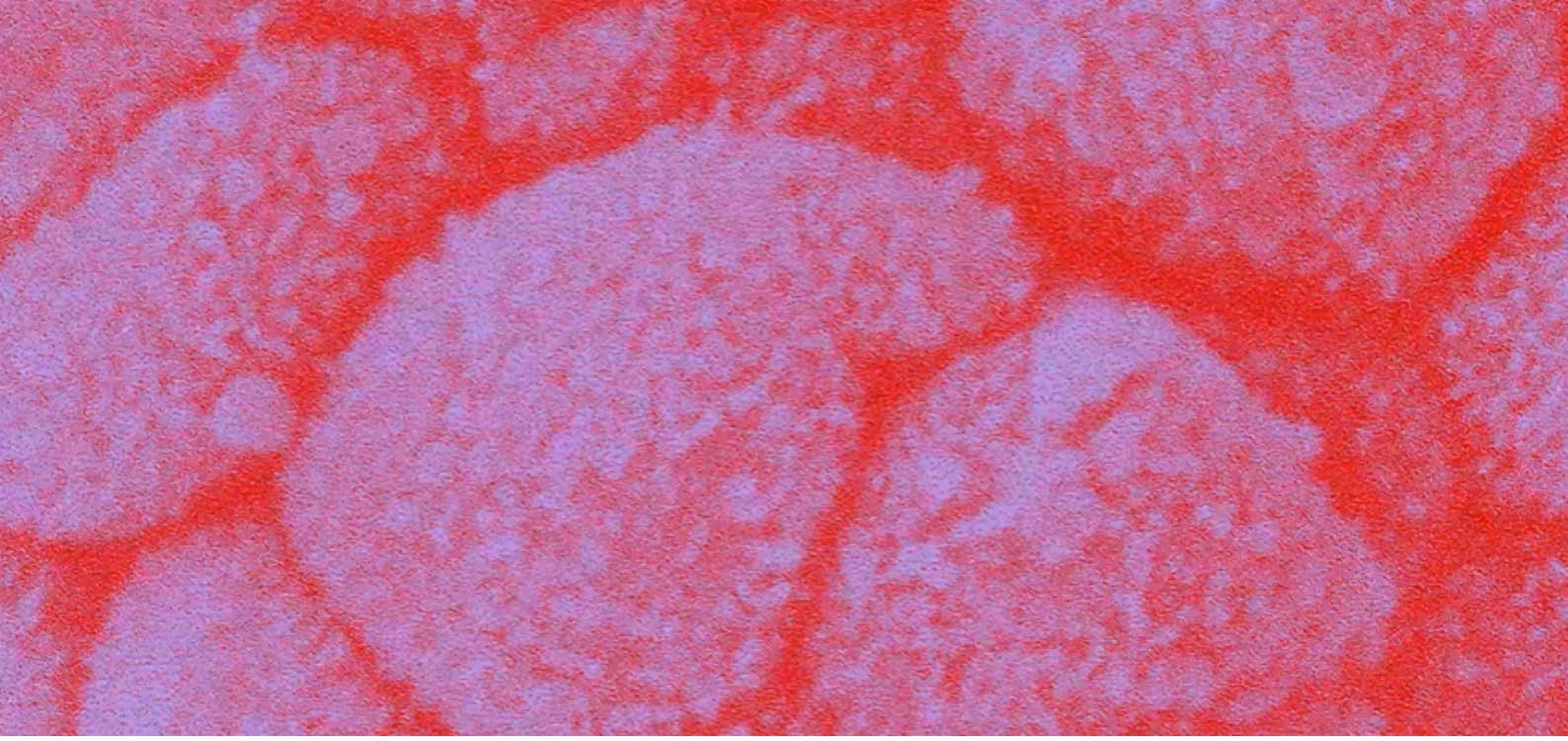


Środki minimalizacji ryzyka u pacjentów leczonych produktem Spravato® (esketamina) aerozol do nosa

Wersja 3

EM-172543_1

Data opracowania: Wrzesień 2024

Johnson & Johnson Pharmaceutica NV 2024

Johnson&Johnson

Spis treści

Wprowadzenie **3**

Co to jest produkt Spravato®? 4

Mechanizm działania produktu Spravato® 6

Jaki jest sposób podawania produktu Spravato®? 7

Wymagania dla placówek ochrony zdrowia dotyczące podawania produktu Spravato® 8

Stany wymagające szczególnej uwagi 8

Monitorowanie pacjentów przed i po podaniu produktu Spravato® 8

Gotowość pacjenta do opuszczenia placówki 9

Przejściowe stany dysocjacyjne i zaburzenia percepcji **13**

Co to są przejściowe stany dysocjacyjne i zaburzenia percepcji (dysocjacja)? 13

Jakie są dowody na występowanie dysocjacji podczas leczenia produktem Spravato®? 14

Kto jest narażony na dysocjację? 16

W jaki sposób oceniać i postępować z dysocjacją? 17

Zaburzenia świadomości (sedacja) **21**

Jakie są dowody na występowanie zaburzeń świadomości podczas stosowania produktu Spravato®? 21

Jakie są dowody na występowanie sedacji podczas stosowania produktu Spravato®? 22

Kto jest narażony na wystąpienie sedacji? 23

W jaki sposób oceniać i postępować z sedacją? 24

Podwyższone ciśnienie krwi **27**

Jakie są dowody na to, że produkt Spravato® może podwyższać ciśnienie krwi pacjenta? 27

Kto jest narażony na podwyższone ciśnienie krwi? 29

W jaki sposób oceniać i monitorować podwyższone ciśnienie krwi? 30

Czy podczas stosowania produktu Spravato® obserwowano inne zdarzenia sercowo-naczyniowe? 31

Nadużywanie substancji **35**

Jakie są dowody na nadużywanie produktu Spravato®? 35

W jaki sposób zminimalizować ryzyko nadużycia? 35

Kto jest narażony na nadużywanie substancji? 36

Lokalne wytyczne dotyczące przepisywania leków **39**

Jak zgłaszać działania niepożądane **39**

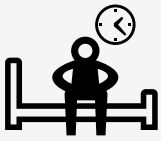
Harmonogram minimalizacji ryzyka **40**

Referencje **42**

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.



Przejściowe 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®?

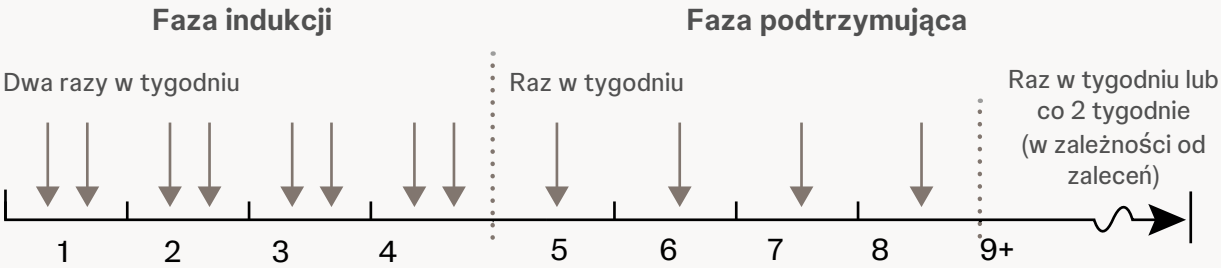
Spravato® u pacjentów z oporną na leczenie depresją (TRD)

Wskazanie: Produkt leczniczy Spravato® w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu 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]

Wykazano, że produkt leczniczy Spravato® szybko łagodził objawy depresji, co utrzymywało się przez okres 1 roku.[1]

Schemat dawkowania Spravato : Depresja lekooporna[1]

W skojarzeniu z SSRI/SNRI



Dawka początkowa:[1]



Dorośli (<65 lat)

Dawka początkowa 56 mg zwiększana do 84 mg, w zależności od skuteczności i tolerancji



Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Dawka początkowa 28 mg, zwiększana do 56 mg lub 84 mg, w zależności od skuteczności i tolerancji

SNRI= inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; SSRI = selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny

Spravato® w intensywnej krótkotrwałej terapii nagłego przypadku psychiatrycznego w przebiegu dużego zaburzenia depresyjnego (MDD-PE)

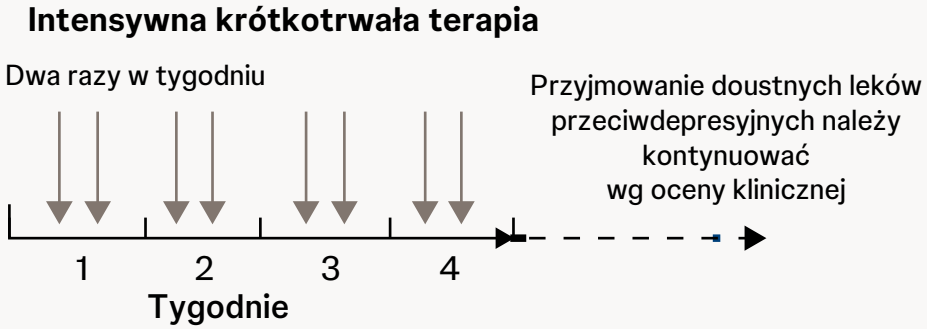
Wskazanie: Produkt leczniczy Spravato, stosowany w skojarzeniu z doustną terapią przeciwdepresyjną, jest wskazany u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim epizodem dużego zaburzenia depresyjnego jako intensywna krótkotrwała terapia w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresyjnych, które w ocenie klinicznej stanowią nagły przypadek psychiatryczny (opis badanej populacji, patrz punkt 5.1. ChPL).[1]

Nie należy oczekiwać, że produkt leczniczy Spravato® wpłynie w sposób szczególny na poprawę myśli lub zachowań samobójczych, ani zapobieganie samobójstwom.

Stosowanie produktu Spravato nie wyklucza konieczności hospitalizacji, jeśli jest to uzasadnione klinicznie, nawet gdy u pacjentów występuje poprawa po podaniu pierwszej dawki produktu Spravato®. Leczenie produktem Spravato® powinno być zawsze częścią kompleksowego planu leczenia.

Schemat dawkowania Spravato w nagłym przypadku psychiatrycznym w dużym zaburzeniu depresyjnym[1]

W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi



Dawka początkowa 84 mg u dorosłych <65 lat, zmniejszana do 56 mg w zależności od tolerancji

Nie badano stosowania produktu Spravato® u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej) w intensywnej krótkotrwałej terapii nagłych przypadków psychiatrycznych dużego zaburzenia depresyjnego.[1]

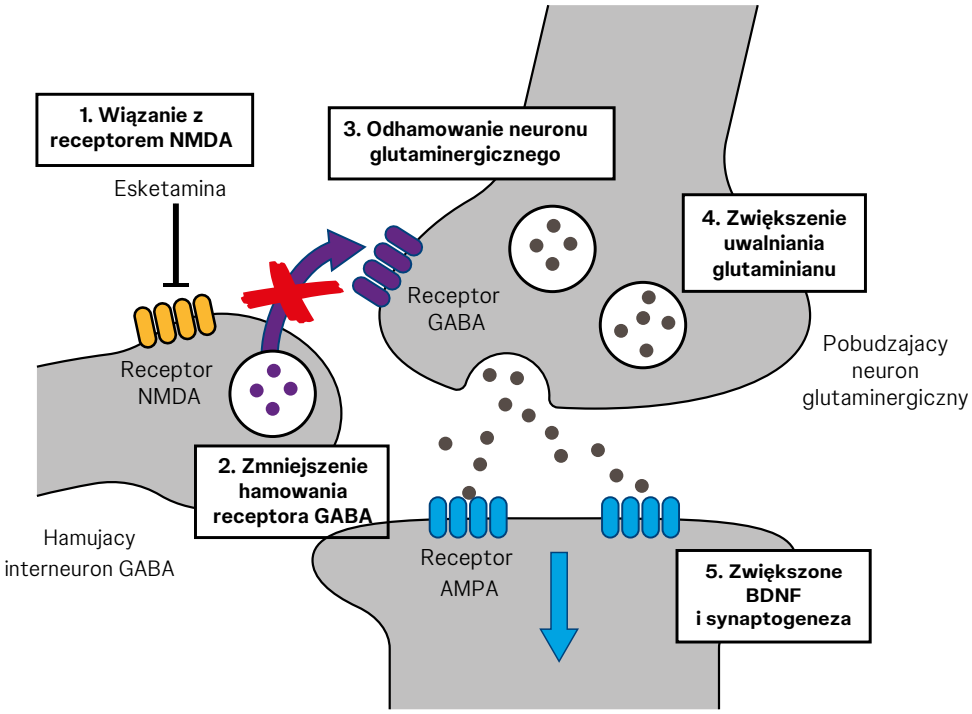
Mechanizm działania produktu Spravato®

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

Dzięki działaniu antagonistycznemu w stosunku do receptora NMDA, esketamina powoduje przejściowy wzrost uwalniania glutaminianu, co prowadzi do zwiększenia stymulacji receptora kwasu α-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPAR), 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]

Rysunek 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-asparaginianowy

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.[1] Szczegółowe informacje znajdują się w instrukcji dawkowania i sposobu podawania lub w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

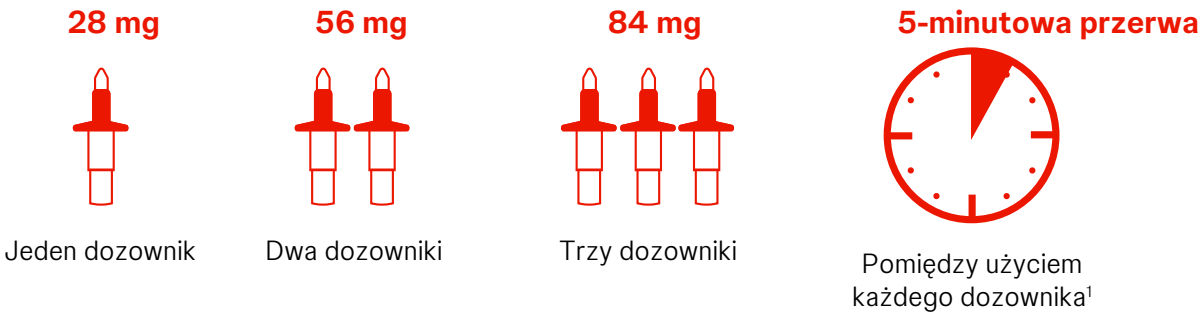
Decyzję o przepisaniu Spravato® powinien podjąć lekarz psychiatra. Personel medyczny mający doświadczenie w monitorowaniu ciśnienia krwi powinien monitorować pacjenta po przyjęciu przez niego dawki leku.[1]

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]



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

- U pacjentów z klinicznie istotnymi lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego, podawanie produktu leczniczego Spravato® można rozpoczynać tylko jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem. Przykładowe stany, które należy dokładnie rozważyć:[1]
  - 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)).
- Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub wykazujący znaczące nasilenie myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej narażeni na myśli samobójcze lub próby samobójcze i powinni być uważnie obserwowani w trakcie leczenia.[1]

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 lat.

  Jeśli ciśnienie krwi jest podwyższone, należy wznowić pomiar po odpoczynku pacjenta.

- Należy upewnić się, że pacjent:[1]
  - 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]
- Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów stosujących produkt leczniczy Spravato® były: zawroty głowy (31%), dysocjacja (27%), nudności (27%), ból głowy (23%), senność (18%), zaburzenia smaku (18%), uczucie wirowania (16%), niedoczulica (11%), wymioty (11%) i zwiększone ciśnienie krwi (10%).[1]
- Należy uważnie monitorować osoby w podeszłym wieku (≥65 lat), gdyż istnieje u nich większe ryzyko upadku, gdy zaczną się poruszać po podaniu leku.[1]

Zakończenie obserwacji

- W badaniu klinicznym TRD 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, kiedy pacjent jest stabilny klinicznie, powinien podjąć lekarz prowadzący za pomocą „Listy kontrolnej dla lekarza", dostarczonej razem z tym przewodnikiem.



Prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn wymaga pełnej czujności i koordynacji ruchowej. Jeśli pacjenci nie są hospitalizowani, należy poinformować ich, aby po podaniu produktu Spravato® nie prowadzili pojazdów, ani nie obsługiwali maszyn, aż do następnego dnia po spokojnej nocy, przespanej snem regenerującym.

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 tożsamości.[8]

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

- W badaniach klinicznych fazy 3. u 27% pacjentów doszło do dysocjacji po podaniu produktu Spravato®, co określono na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych (Rysunek 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 długoterminowym badaniu klinicznym TRD <1% pacjentów doświadczyło dysocjacji na tyle poważnej, że przerwano leczenie produktem Spravato®.[5]
- Objawy dysocjacji zazwyczaj ustępowały po 1,5 godziny od podania dawki (Rysunek 2B), 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.[6,7]

W badaniach klinicznych fazy 3. dysocjację oceniano również za pomocą skali objawów dysocjacyjnych (Clinician-Administered Dissociative States Scale, CADSS)[8] w celu oceny nasilenia i przebiegu wspomnianych objawów.

- Nasilenie objawów dysocjacyjnych, oceniane na podstawie wyniku CADSS, zmniejszało się wraz z kontynuacją leczenia produktem Spravato® (Rysunek 2C).[9]

- W badaniu klinicznym TRD z ustaloną dawką, nasilone objawy dysocjacyjne miał nieznacznie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 84 mg vs. 56 mg.[10]

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.[11]

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.[12]

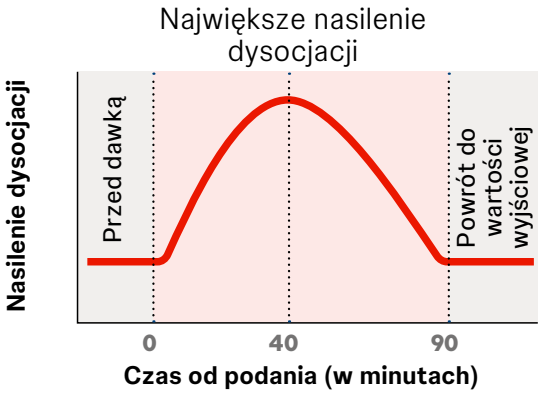
*z badań klinicznych TRANSFORM-1 & -2 u pacjentów z TRD.

Rysunek 2

A. Pacjenci z objawami dysocjacyjnymi[1]

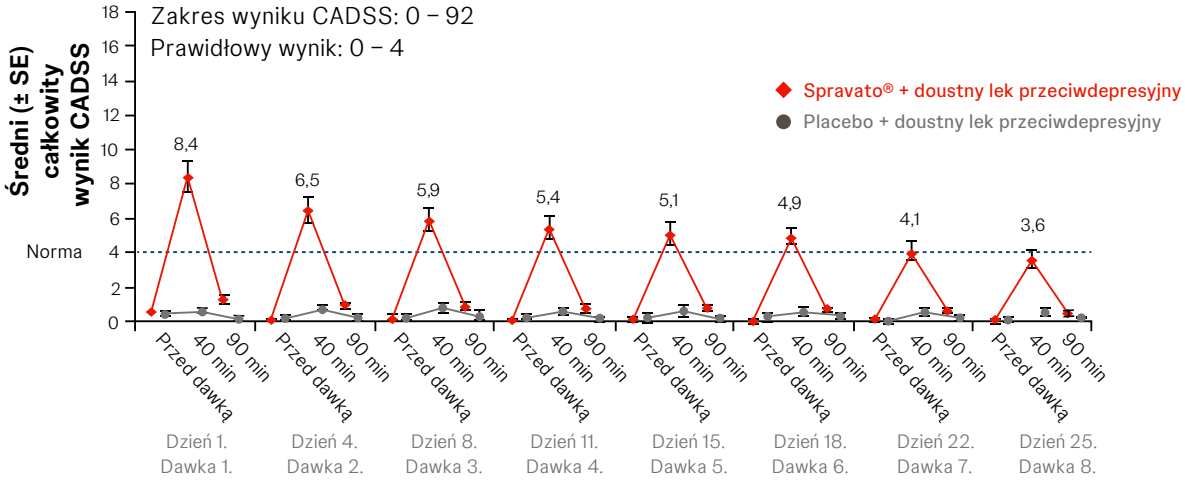


B. Dysocjacja miała zazwyczaj charakter przejściowy[4]



C. Nasilenie objawów dysocjacji ustępowało z czasem[9,15]

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:[8,13]

- 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,[6,7] 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 na podstawie oceny klinicznej.



Prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn wymaga pełnej czujności i koordynacji ruchowej. Jeśli pacjenci nie są hospitalizowani, należy poinformować ich, 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)

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

Wyrażenie „zaburzenia 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.[14]

- W badaniach klinicznych TRD 21,7% pacjentów doświadczyło „zaburzeń świadomości” (termin obejmujący szereg objawów *) po podaniu produktu Spravato®, co ustalono na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych; 94,8% tych zdarzeń miało nasilenie łagodne lub umiarkowane.[14]
- Pięciu pacjentów przerwało badania kliniczne TRD fazy 3.† z powodu zdarzeń związanych z „zaburzeniami świadomości”.‡,[14]
- W badaniach klinicznych TRD sedacja zazwyczaj występowała wkrótce po podaniu produktu Spravato® i osiągała maksymalne nasilenie po 30-45 minutach od podania.[15]

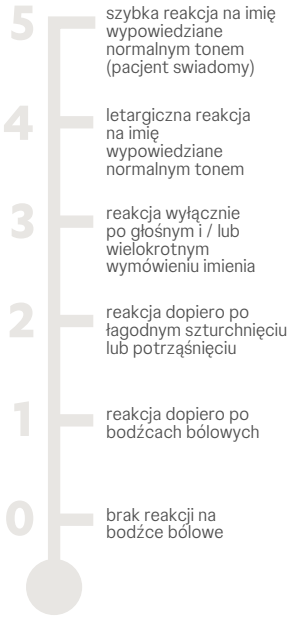
*Zgodnie z definicją MedDRA: sedacja, zmieniony stan świadomości, fluktuacja świadomości, obniżony poziom świadomości, utrata przytomności, letarg, senność, sopor lub stupor.[14]

†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.[14]

‡Zgodnie z definicją MedDRA: sedacja, senność lub obniżony poziom świadomości.[14]

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

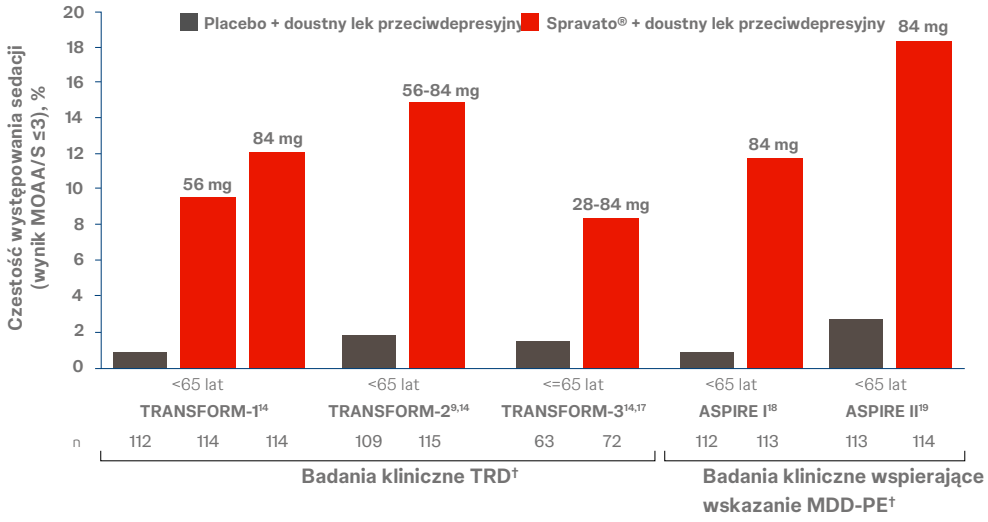
Sedacja to spektrum objawów, od łagodnej senności po utratę przytomności lub anestezję.[16] W badaniach klinicznych sedacja na ogół ustępowała w ciągu 1,5 godziny po podaniu dawki. Wszystkie przypadki sedacji ustąpiły samoistnie, a parametry hemodynamiczne pozostawały w normalnym zakresie.[1]



- W badaniach klinicznych produktu Spravato® dokonano szczegółowej oceny sedacji za pomocą skali świadomości i sedacji MOAA/S.[15]
  - Częstość występowania umiarkowanej lub większej sedacji, zdefiniowanej jako wynik MOAA/S ≤3, wyniosła od 8 do 18,4% u pacjentów leczonych produktem Spravato® w porównaniu z 0,9 do 2,7% u pacjentów otrzymujących placebo (Rysunek 3).[14,17–19]
  - W badaniach klinicznych TRD sedacja miała na ogół łagodne nasilenie (wynik MOAA/S 4), a wyłącznie u 11 pacjentów otrzymujących Spravato miała ciężką postać (wynik MOAA/S 0 lub 1).[15]
  - W badaniach klinicznych wspierających wskazanie do stosowania w MDD-PE odnotowano tylko jeden przypadek głębokiej sedacji (wynik MOAA/S ≤1) u pacjentów leczonych Spravato®.[7]
  - Ważnym mechanizmem dla niektórych skrajnych wartości sedacji mogło być jednoczesne stosowanie benzodiazepin.[15]
  - Analiza post-hoc* u pacjentów z TRD 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.[11]

Rysunek 3

Częstość występowania sedacji w badaniach klinicznych produktu Spravato



*Z badań TRANSFORM-1 i -2; †Badania kliniczne TRD i badania kliniczne wspierające wskazanie MDD-PE obejmowały różne populacje pacjentów, dlatego nie można dokonać bezpośrednich porównań danych

Kto jest narażony na wystąpienie sedacji?

Co zwiększa ryzyko sedacji?

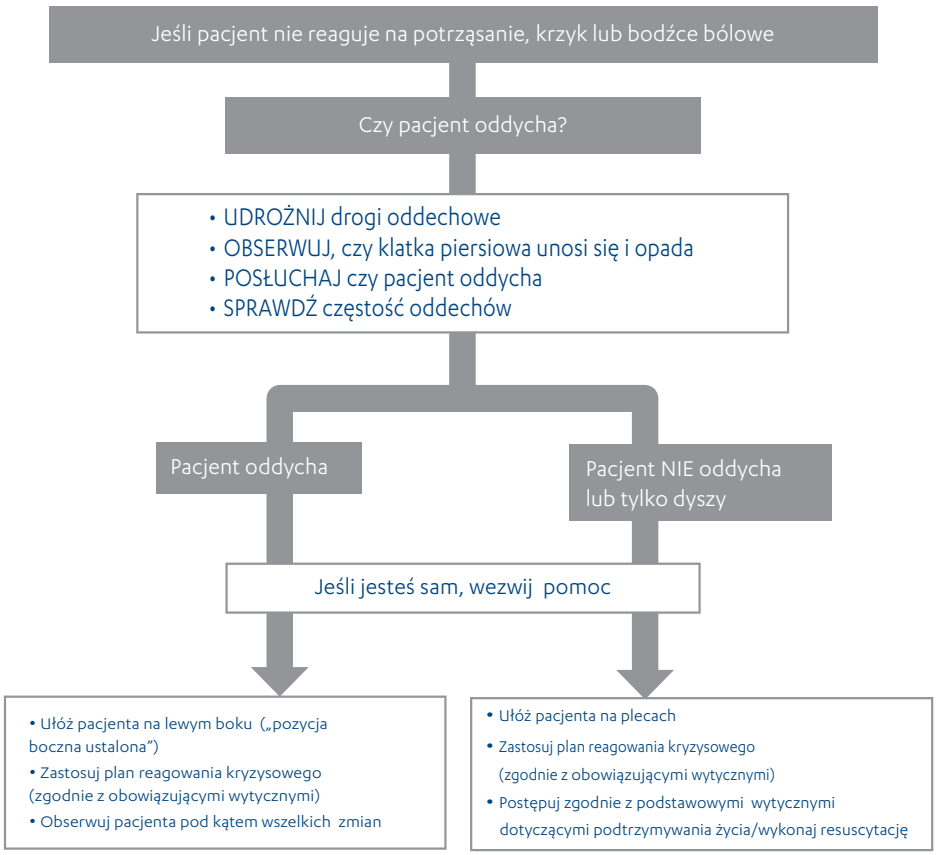
- Niektóre leki działające hamująco na OUN, takie jak benzodiazepiny lub opioidy, mogą nasilać sedację. Jeśli pacjent otrzymuje te leki, należy uważnie monitorować sedację po podaniu produktu Spravato®.[1]
- Alkohol może również nasilić sedację[1]; dlatego pacjenci nie powinni spożywać alkoholu na jeden dzień przed i po leczeniu produktem Spravato®.
- Pacjenci z pewnymi schorzeniami mogą być narażeni na zwiększone ryzyko sedacji i wymagać szczególnej uwagi przed rozpoczęciem leczenia produktem Spravato®. Aby uzyskać dodatkowe informacje, patrz punkt „Stany wymagające szczególnej uwagi” na stronie 8.

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 Rysunek 4).
  - Należy obserwować pacjenta, dopóki nie będzie klinicznie stabilny i gotowy do opuszczenia placówki.

Rysunek 4: Postępowanie w nagłych przypadkach[20]



Podwyższone ciśnienie krwi

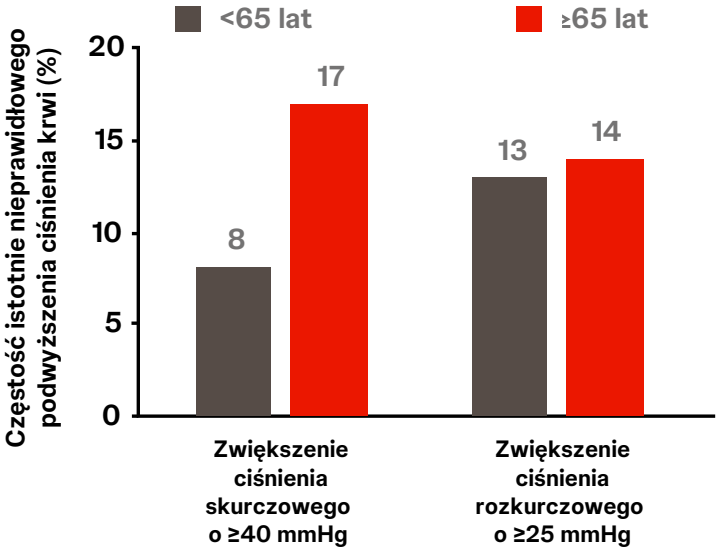
Jakie są dowody na to, że produkt Spravato® może zwiększać ciśnienie krwi pacjenta?

- Podawanie produktu Spravato® może przejściowo podwyższać ciśnienie krwi przez około 1–2 godziny[1].
- W badaniach klinicznych TRD częstość występowania wyraźnie nieprawidłowego podwyższenia ciśnienia krwi (skurczowe - zwiększenie o ≥40 mmHg; rozkurczowe - zwiększenie o ≥25 mmHg) była większa u starszych dorosłych pacjentów (≥65 lat) niż u młodszych pacjentów (Rycina 5A).[1]
- W badaniach klinicznych TRD częstość podwyższonego 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 TRD przerwało leczenie produktem Spravato® z powodu podwyższonego ciśnienia krwi.[5]
- W badaniach klinicznych wspierających wskazanie do stosowania w MDD-PE, produkt Spravato® wykazał profil bezpieczeństwa zgodny z badaniami klinicznymi TRD.[18,19]

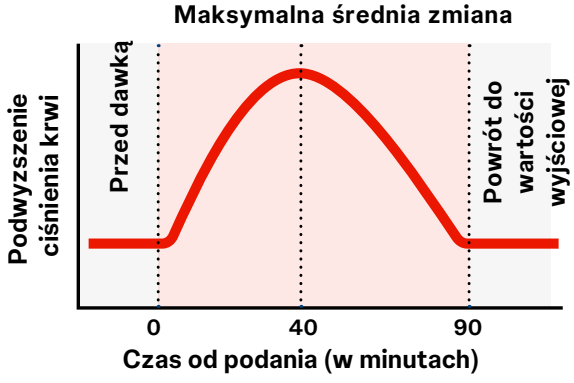
- Podobnie jak w przypadku dysocjacji, podwyższenie ciśnienia krwi osiąga wartość maksymalną po około 40 minutach od podania i zwykle wracało do poziomu wyjściowego w ciągu 1,5 godziny po podaniu dawki w badaniach klinicznych TRD (Rysunek 5B).[4] Ten sam schemat zaobserwowano w badaniach klinicznych, wspierających wskazanie MDD-PE.[18,19]
- Zdarzenia niepożądane związane z podwyższonym ciśnieniem krwi miały charakter przemijający i nasilenie łagodne do umiarkowanego.[21]

Rysunek 5

A. Częstość istotnie nieprawidłowego podwyższenia ciśnienia krwi u pacjentów z TRD otrzymujących produkt Spravato i doustny lek przeciwdepresyjny[1]



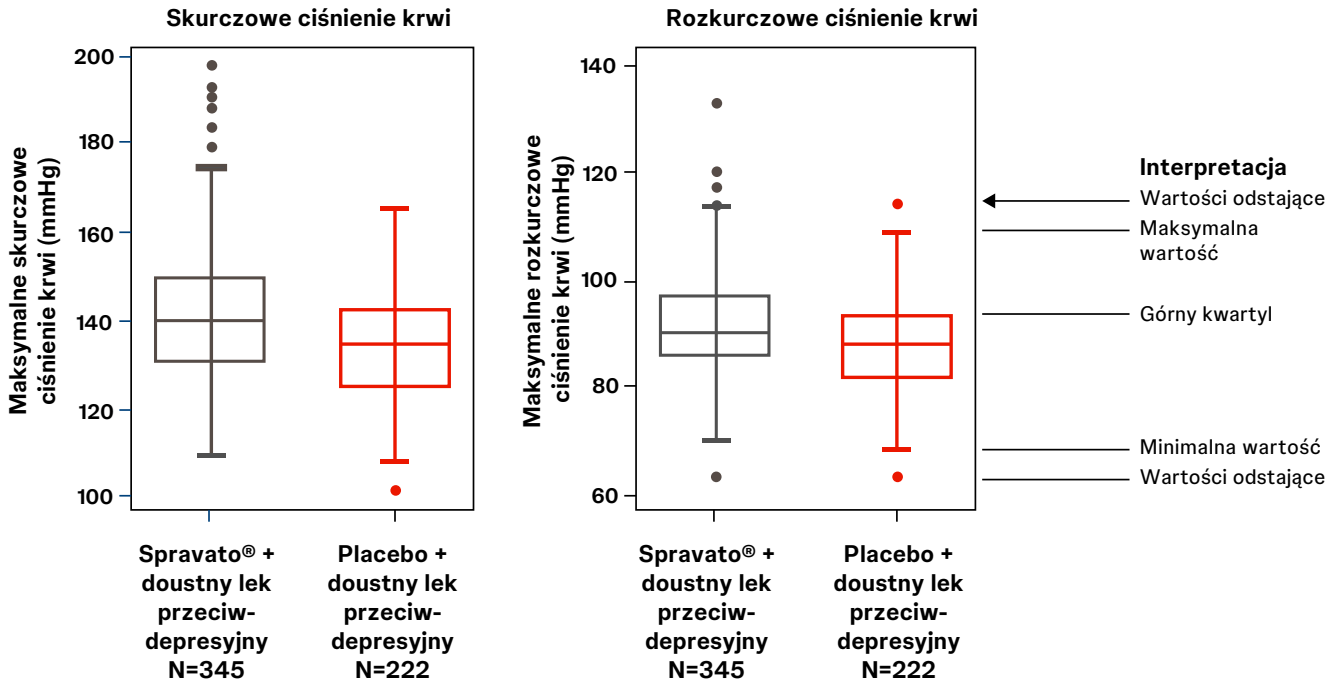
B. Zmiany ciśnienia krwi podczas leczenia produktem Spravato®[4,18,19]



- U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Spravato® oraz doustny lek przeciwdepresyjny w badaniach klinicznych TRD, zwiększenie ciśnienia krwi w czasie wynosiło:[1]
  - około 7 - 9 mmHg dla skurczowego i 4 - 6 mmHg dla rozkurczowego po 40 minutach od podania dawki
  - około 2 - 5 mmHg dla skurczowego i 1 - 3 mmHg dla rozkurczowego po 1,5 godziny od podania dawki.
- Rysunek 6 przedstawia zakres maksymalnych pomiarów ciśnienia krwi u pacjentów z TRD w wieku 18–64 lat leczonych produktem Spravato®.[21]

Rysunek 6

Średnie maksymalne ciśnienie krwi po podaniu dawki*,[21]



* Połączone wyniki z fazy indukcji 4-tygodniowych badań TRD z podwójnie ślepą 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 przebytym (w ciągu 6 tygodni) zdarzeniem sercowo-naczyniowym, w tym zawałem mięśnia sercowego.

Należy zapoznać się z pełną historią medyczną każdego pacjenta, w celu oceny indywidualnego 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 8.
- Ciśnienie krwi należy dokładnie monitorować, gdy esketaminę stosuje się jednocześnie z psychostymulantami (np. amfetaminami, metylofenidatem, modafinilem, armodafinilem) lub innymi produktami leczniczymi, które mogą podwyższać ciśnienie krwi (np. pochodne ksantyny, ergometryna, hormony tarczycy, wazopresyna lub inhibitory monoaminooksydazy, takie jak tranylcypromina, selegilina lub fenelzyna).[1]

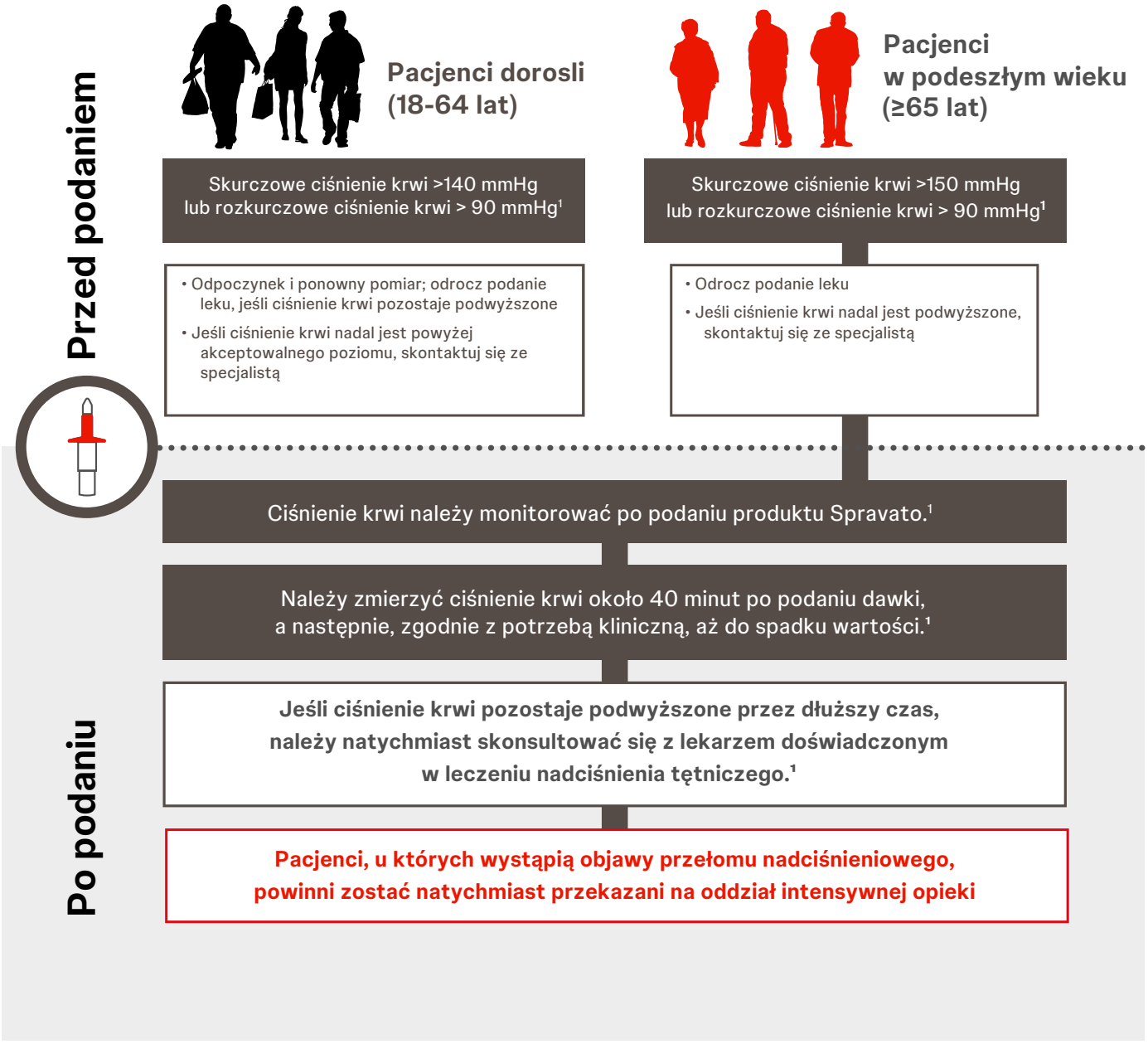
W jaki sposób oceniać i monitorować podwyższone ciśnienie krwi

- Przed podaniem
  - Przed podaniem produktu Spravato® należy zmierzyć ciśnienie krwi.
  - Jeśli ciśnienie krwi pacjenta jest podwyższone (wartości orientacyjne - patrz Rysunek 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®.
  - Należy wziąć pod uwagę współistniejące objawy u pacjenta i ocenić korzyści i ryzyko dla niego, zanim podejmie się decyzję o opóźnieniu leczenia lekiem Spravato®.
- 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:[22]
  - 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.

Rysunek 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.[21]
- W badaniach TRD fazy 3. odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi, związanymi z nieprawidłową częstością akcji serca po podaniu produktu Spravato®, był mały (3%).[21]
- W programie badań klinicznych produktu Spravato® w TRD nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na parametry EKG.[21]

Nadużywanie substancji

Jakie są dowody na nadużywanie produktu Spravato®?

- Ketamina, mieszanina racemiczna arketaminy i esketaminy[1] jest substancją, dla której zgłaszano rekreacyjne nadużywanie.[23] Produkt leczniczy Spravato® zawiera esketaminę i może być nadużywany lub niewłaściwie stosowany.[1]
- Jednak podczas badań klinicznych TRD fazy 3. nie zgłaszano zachowań związanych z poszukiwaniem leku (np. prośby o zmianę dawkowania i / lub zmianę zestawu).[24]
- 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 silniejszą odpowiedzią 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 TRD, nie było dowodów na występowanie zespołu odstawienia po zaprzestaniu leczenia produktem Spravato®.[24]
- Przeanalizowano dane ze wszystkich badań klinicznych produktu Spravato® w TRD 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.[24]
  - Objawy zazwyczaj zgłaszano wkrótce po podaniu produktu Spravato®. Miały charakter przemijający i samoograniczający, a ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane.[24]

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.
- Spravato® podaje się rzadko i w małych dawkach (28–84 mg dwa razy w tygodniu w początkowej fazie dawkowania, stopniowo zmniejszając częstość do podawania raz na 2 tygodnie)[1]. Dla porównania, rekreacyjne stosowanie ketaminy może być w dawkach od 10-250 mg[25], a u osób często sięgających - do 4000 mg.[26]
- W długoterminowym badaniu klinicznym TRD, 38% pacjentów przyjmujących Spravato® zmniejszało dawkowanie z tygodniowego na stosowanie raz na 2 tygodnie; w oparciu o wskaźniki nasilenia depresji, niektórzy pacjenci (24%) pozostawali na tygodniowym dawkowaniu, podczas gdy inni (38%) mieli zmienną częstość dawkowania.[5]
- W badaniach klinicznych TRD produktu Spravato® nie odnotowano przypadków, w których pacjenci prosili o zwiększenie dawki lub częstości dawkowania (potencjalny wczesny wskaźnik zachowań związanych z poszukiwaniem substancji).[24]

*Lista kontrolna lekarza z 20-elementami dotyczącymi odstawienia (oceniane tylko w badaniach klinicznych TRD ze względu na krótki, 4-tygodniowy czas trwania badań klinicznych wspierających wskazanie do stosowania w MDD-PE).

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 uzyskania większej ilości aerozoli do nosa, zachowania związane 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, produkt leczniczy dostarczany jest 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://smz2.ezdrowie.gov.pl
- Działania niepożądane można zgłaszać również do firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.: telefonicznie (+48 22 237 6000) lub pocztą elektroniczną (JanssenPVPoland@its.jnj.com).

Harmonogram minimalizacji ryzyka

Przygotowanie

- Dokładnie oceń kwalifikujacych się pacjentów, biorac pod uwagę choroby współistniejące, jednocześnie stosowane leki i indywidualne ryzyko dla czterech identyfikowanych 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
- Jeśli pacjent nie jest hospitalizowany, poinstruuj go, 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 lek
  - 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

Zakończenie obserwacji

- Skorzystaj z dołączonej „Listy kontrolnej dla lekarza", aby ustalić, kiedy pacjent jest stabilny klinicznie
- Sprawdź, czy ciśnienie krwi jest na akceptowalnym poziomie
- Jeśli pacjent nie jest hospitalizowany:
  - 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 obsługiwanie maszyn wymaga pełnej czujności i koordynacji ruchowej. Jeśli pacjenci nie są hospitalizowani należy ich poinformować, 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).
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. Data on file. RF-82796.
7. Fua S, et al. Poster presented at the American Psychiatric Nurses Association (APNA) 34th Annual Conference, Virtual Meeting. 30 September–4 October 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 (Supplementary info).
10. Fedgchin M, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2019; 22:616–630.
11. Williamson DJ, et al. J Clin Psychiatry 83(6):21m14318
12. Williamson D, et al. Poster presented at The International Society for CNS Clinical Trials and Methodology (ISCTM) 2019 Annual Scientific Meeting. Washington, D.C., USA. 20 February 2019.
13. Maaranen P, et al. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39:387–394.
14. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82799.
15. Johnson & Johnson. Esketamine FDA advisorycommittee presentation 2018. Available from: https://web.archive.org/web/20191215093404/https://www.fda.gov/media/121379/download AccessedFebruary 2025.
16. American society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia 2019. Available from: https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia- and-levels-of-sedation-analgesia. Accessed July 2024.
17. Ochs-Ross R, 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. Data on file. RF-76613.
25. Corazza O, et al. CNS Neurosci Ther 2013; 19:454–460.
26. Morgan CJA, et al. Addiction 2009; 105:121–133.

Pełna informacja o produkcie w Charakterystyce Produktu Leczniczego

