

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

SPRAVATO® (esketamin) Informace pro zdravotnické pracovníky

Minimalizace rizik u pacientů
léčených přípravkem
Spravato® (esketamin)
ve formě nosního spreje

Dříve než přípravek Spravato® (esketamin, nosní sprej, roztok) předepíšete, přečtěte si pečlivě souhrn údajů o přípravku (SmPC). Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese http://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/

Informace o postupu hlášení nežádoucích účinků naleznete na konci této brožury (str. 28).

Obsah

Úvod	4
Co je přípravek Spravato®?	4
Jak se přípravek Spravato® podává?	6
Požadavky na vybavení zdravotnického zařízení, ve kterém je přípravek Spravato® podáván	7
Zdravotní problémy, které je třeba dále zvážit před zahájením léčby	7
Sledování pacientů před podáním přípravku Spravato® a po něm	8
Ukončení následného pozorování	9
 Přechodné disociativní stavy a poruchy vnímání	 10
Co jsou přechodné disociativní stavy a poruchy vnímání (disociace)?	10
Jak se projevovaly disociace spojené s užíváním přípravku Spravato®?	10
U koho je zvýšené riziko disociace?	12
Jak posuzovat a zvládat stavy disociace	12
 Poruchy vědomí (sedace)	 14
Jak se projevovaly poruchy vědomí spojené s užíváním přípravku Spravato®?	14
Jaké jsou příznaky sedace spojené s užíváním přípravku Spravato®?	14
U koho je zvýšené riziko sedace?	16
Jak posuzovat a zvládat stavy sedace	16
 Zvýšený krevní tlak	 18
Jak se projevoval zvýšený krevní tlak spojený s užíváním přípravku Spravato®?	18
U koho je riziko zvýšeného krevního tlaku?	20
Jak posuzovat a zvládat případy zvýšeného krevního tlaku	21
Byly pozorovány jiné kardiovaskulární příhody během užívání přípravku Spravato®?	23
 Zneužívání přípravku	 24
Jak se projevovalo zneužití přípravku Spravato®?	24
Jak snížit riziko zneužití přípravku	24
Komu hrozí zvýšené riziko zneužití přípravku?	26
 Časová osa minimalizace rizika	 27
Časová osa minimalizace rizika	27
Hlášení nežádoucích účinků přípravku	28
 Reference	 28

Úvod

V tomto průvodci pro zdravotnické pracovníky se dozvíte o čtyřech možných rizicích, která se mohou vyskytnout při léčbě přípravkem Spravato®: přechodné disociativní stavy a poruchy vnímání (disociace), poruchy vědomí (sedace), zvýšení krevního tlaku a zneužití přípravku. Tato rizika jsou v tomto průvodci popsána a je zde vysvětleno, jak je minimalizovat a zvládat.

Poučte své pacienty a jejich pečovatele a blízkou rodinu, aby si pročetli materiál určený pacientům „Průvodce pro pacienty – Spravato® (esketamin) nosní sprej: Jaká jsou rizika?“ a lépe tak pochopili rizika, která se mohou vyskytnout při léčbě přípravkem Spravato®.

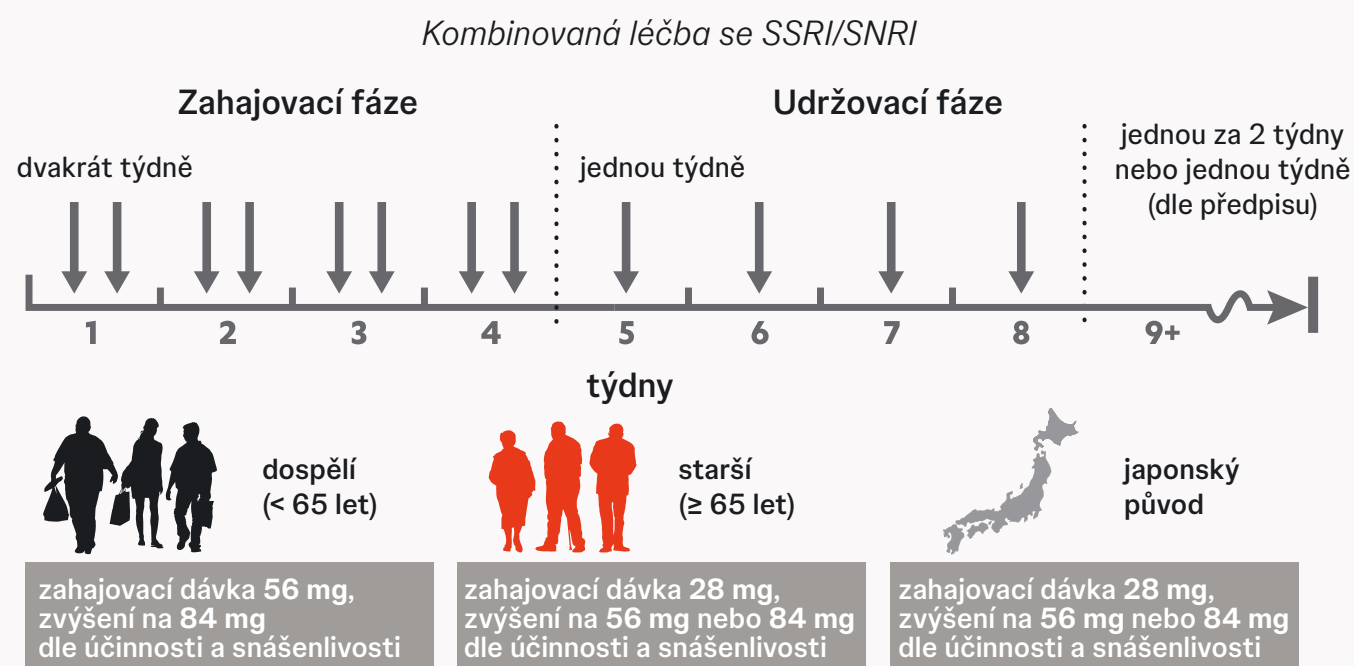
Co je přípravek Spravato®?

Přípravek Spravato® pro pacienty s depresí rezistentní na léčbu (TRD)

Přípravek Spravato® je antagonistou N-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru, který je v kombinaci se SSRI nebo SNRI indikován u dospělých s depresivní poruchou rezistentní na léčbu, kteří při současné středně závažné až závažné depresivní epizodě neodpověděli na nejméně dvě různé terapie antidepresivy.¹

Přípravek Spravato® prokázal rychlé zlepšení příznaků deprese a udržení tohoto stavu v průběhu 1 roku.¹

Dávkovací režim přípravku Spravato®: deprese rezistentní na léčbu¹



Přípravek Spravato® k akutní krátkodobé léčbě psychiatrického akutního stavu u depresivní poruchy (MDD-PE)

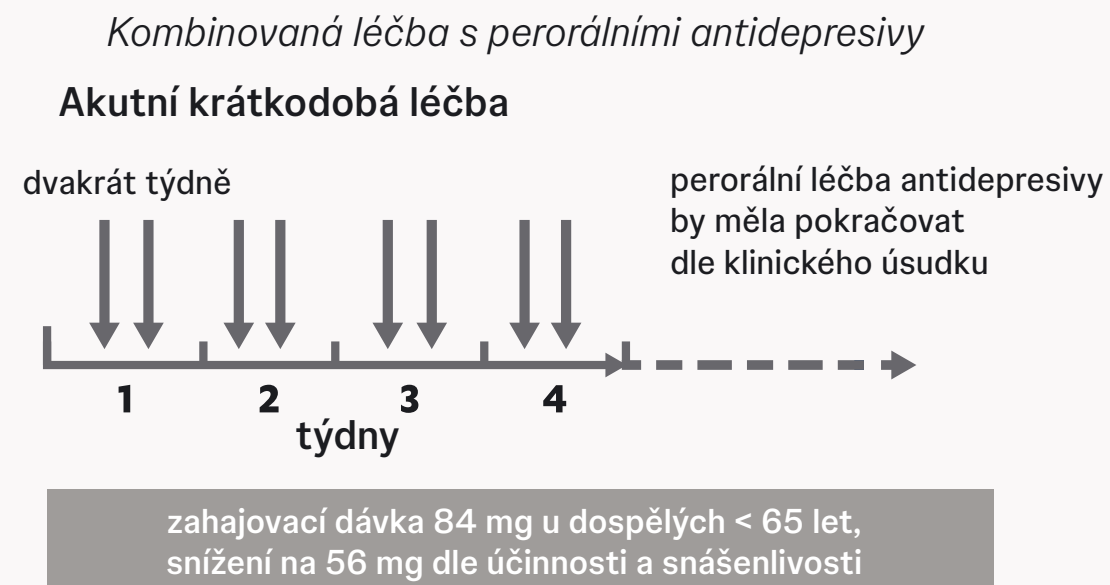
Přípravek Spravato® v kombinaci s perorálními antidepresivy je indikován u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou depresivní poruchou k akutní krátkodobé léčbě pro rychlé zmírnění příznaků deprese, které na základě klinického posouzení představují psychiatrický stav nouze (popis studovaných populací viz bod 5.1 v souhrnu údajů o přípravku).¹

Neměli byste očekávat, že léčba přípravkem Spravato® dokáže snížit riziko sebevražedných myšlenek nebo chování, ani působit preventivně proti pokusům o sebevraždu.

Použití přípravku Spravato® nevyklučuje potřebu hospitalizace, vyžaduje-li to klinický stav pacienta, a to ani v případě, že u pacienta dojde po podání zahajovací dávky přípravku Spravato® ke zlepšení. Léčba přípravkem Spravato® by měla být vždy součástí komplexního plánu klinické péče.

Přípravek Spravato® nebyl studován u starších pacientů (≥ 65 let) se středně závažnou až závažnou epizodou depresivní poruchy ve stavu psychiatrické nouze.¹

Dávkovací režim přípravku Spravato®: stav psychiatrické nouze v důsledku depresivní poruchy¹



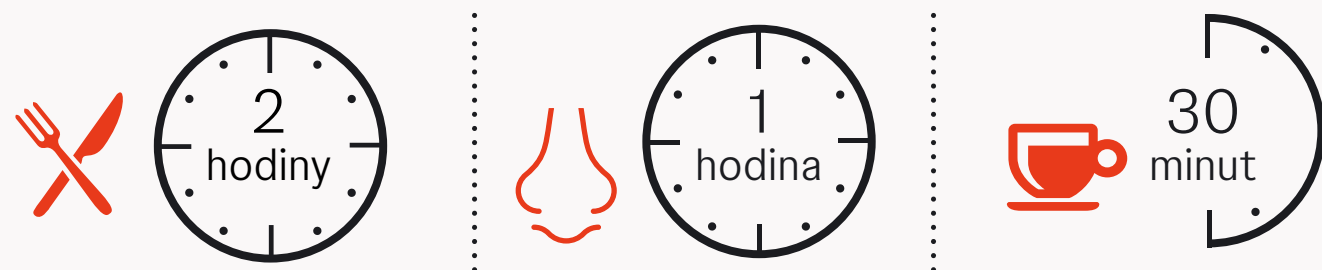
SNRI = inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu

SSRI = selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu

Jak se přípravek Spravato® podává?

Přípravek Spravato® je určen k tomu, že si jej pacient podá sám pod přímým dohledem zdravotnického pracovníka.¹ Pacient by měl během podávání přípravku Spravato® sedět a měl by mít mírně zakloněnou hlavu v úhlu 45 stupňů.¹ Více informací naleznete v průvodci pro dávkování a podávání nebo v souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

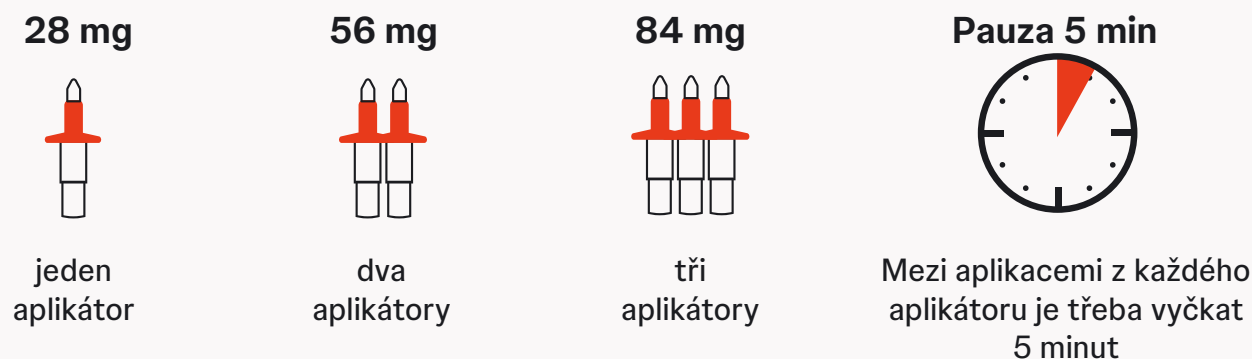
Rozhodnutí předepsat přípravek Spravato® musí učinit psychiatr. Sledování pacienta po podání dávky musí provádět lékař se zkušeností monitorování krevního tlaku.¹



Po podání přípravku Spravato® mohou pacienti pociťovat nevolnost a mohou zvracet. Proto mají být pacienti poučeni, aby nejedli 2 hodiny před podáním a nepili tekutiny 30 minut před podáním. Pacienti mají být také poučeni, aby neužívali žádné intranazálně podávané kortikosteroidy nebo dekongestiva 1 hodinu před podáním přípravku Spravato®.¹

Jeden aplikátor obsahuje 28 mg esketaminu

Každý aplikátor je určen k podání dvou vstřiků (jeden vstřik do jedné nosní dírký)¹



Požadavky na vybavení zdravotnického zařízení, ve kterém je přípravek Spravato® podáván

- Vybavení ke sledování krevního tlaku ve zdravotnickém zařízení, kde je přípravek podáván.
- V případě léčby pacientů s klinicky významnými nebo nestabilními kardiovaskulárními nebo respiračními stavy je třeba mít k dispozici odpovídající resuscitační vybavení a zdravotnické pracovníky proškolené v kardiopulmonální resuscitaci.¹

Zdravotní problémy, které je třeba dále zvážit před zahájením léčby

- U pacientů s klinicky významnými nebo nestabilními kardiovaskulárními nebo respiračními stavy zahajte léčbu přípravkem Spravato® pouze v případě, že její přínosy převáží rizika. Příklady stavů, které je nutno zvážit, zahrnují, ale nejsou omezeny na:¹
 - významnou plicní insuficienci, včetně chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN);
 - spánkovou apnoe s morbidní obezitou (BMI ≥ 35);
 - pacienty s nekontrolovanými bradyarytmiemi nebo tachyarytmiemi, které vedou k hemodynamické nestabilitě;
 - pacienty s infarktem myokardu v anamnéze. Tito pacienti musí být před podáním klinicky stabilní a zcela bez srdečních příznaků;
 - hemodynamicky významná chlopenní srdeční nemoc nebo srdeční selhání (třídy III-IV NYHA).
- Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedných myšlenek před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.¹

Sledování pacientů před podáním přípravku Spravato® a po něm

Před podáním

- Proberte s pacientem možné nežádoucí účinky, ale ujistěte ho, že by se jejich příznaky měly relativně rychle zmírnit.
- Změřte pacientovi krevní tlak a ujistěte se, že je v bezpečném rozsahu pro podání přípravku Spravato®:¹
 - < 140/90 mmHg u pacientů mladších 65 let,
 - < 150/90 mmHg u pacientů ve věku 65 let a starších.

Pokud je hodnota krevního tlaku zvýšená, počkejte a změřte ho znovu.

- Ujistěte se, že pacient:¹
 - 2 hodiny nic nejedl;
 - neužil žádné nazálně podávané kortikosteroidy nebo nosní dekonjestiva v průběhu 1 hodiny;
 - 30 minut nepil.
- Před podáním přípravku Spravato® zvažte individuální přínosy a rizika této léčby pro pacienta.

Po podání

Pacienti musí být po každém podání přípravku Spravato® sledováni zdravotnickým pracovníkem se zkušenostmi s monitorováním krevního tlaku.

- Změřte pacientovi krevní tlak 40 minut po podání plné dávky přípravku Spravato® (po podání přípravku z posledního aplikátoru) a následně dle potřeby.¹
 - V případě, že má pacient zvýšený krevní tlak, je třeba provádět pravidelné měření až do chvíle, kdy se jeho hodnota vrátí na přijatelnou úroveň.
- Pečlivě sledujte, jestli u pacienta nedochází k projevu příznaků disociace, sedace a útlumu dechu, nebo jiným nežádoucím účinkům.¹ V průběhu klinických hodnocení byla většina nežádoucích účinků dočasná a odezněla zhruba 1,5 hodiny po podání.⁴
- Pacienti s klinicky významnými nebo nestabilními kardiovaskulárními nebo respiračními problémy musí být pečlivě sledováni.¹
- Nejčastějšími pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů léčených přípravkem Spravato® byly: závrať (31 %), disociace (27 %), nauzea (27 %), bolest hlavy (23 %), somnolence (18 %), dysgeuzie (18 %), vertigo (16 %), hypestezie (11 %), zvracení (11 %) a zvýšení krevního tlaku (10 %).¹
- Starší pacienti (≥ 65 let) musí být pečlivě sledováni z důvodů zvýšeného rizika pádu ve chvíli, kdy se začnou po aplikaci přípravku znovu pohybovat.¹

Ukončení následného pozorování

- V klinických hodnoceních fáze III léčby TRD bylo možné 93,2 % pacientů propustit 1,5 hodiny po aplikaci přípravku Spravato®. Všechny pacienty bylo možné propustit do 3 hodin po aplikaci přípravku Spravato®.
- Z důvodu možné sedace, disociace a zvýšeného krevního tlaku je nutné, aby pacienta sledoval zdravotnický pracovník až do chvíle, kdy je klinicky stabilní.¹
- Rozhodnutí o tom, že je pacient klinicky stabilní po podání přípravku Spravato®, má učinit ošetřující lékař s pomocí kontrolního seznamu „Připravenost pacienta opustit zdravotnické zařízení“, který je součástí tohoto průvodce.

Přechodné disociativní stavy a poruchy vnímání

Co jsou přechodné disociativní stavy a poruchy vnímání (disociace)?

Pojem disociace zahrnuje širokou škálu prožitků.* Mezi ně patří: přechodné narušení vnímání času a prostoru; změny ve vnímání toho, co lidé cítí, vidí nebo slyší (např. zvuky mohou znít hlasitěji, barvy vypadat jasněji), nebo subjektivní pocit oddělení od okolního prostředí nebo od vlastního těla.

Někteří pacienti popisovali, že měli pocit, jako by věci pozorovali mimo své tělo. Disociace je nepsychotický stav. Někteří lidé ji popisovali jako pozitivní nebo negativní prožitek, nicméně v klinických hodnoceních se jednalo pouze o dočasný stav a s opakovanou aplikací přípravku Spravato® docházelo ke zmírnění intenzity.¹

Jak se projevovaly disociace spojené s užíváním přípravku Spravato®?

- V klinických hodnoceních fáze III zažilo disociaci po podání přípravku Spravato® 27 % pacientů, jak je uvedeno v hlášení nežádoucích příhod (obr. 2A).¹
- Většina nežádoucích příhod spojených s disociací byla mírné až střední intenzity, < 4 % příhod napříč klinickými hodnoceními fáze III mělo závažnou intenzitu.¹
- V dlouhodobém klinickém hodnocení pacientů s TRD < 1 % pacientů ukončilo léčbu přípravkem Spravato® z důvodů závažné disociace.⁵
- Příznaky disociace typicky odezněly do 1,5 hodiny po aplikaci (obr. 2B) a jejich závažnost měla tendenci se s opakovaným podáním snižovat.¹

* Včetně amnézie, depersonalizace, derealizace a poruchy identity.⁸

V rámci všech klinických hodnocení fáze III s přípravkem Spravato® byl 11 pacientům podán jiný léčivý přípravek z důvodu projevu disociace. Nejednalo se však primárně o podávání léku ke zvládnutí disociace, ale spíše ke zvládnutí úzkosti a agitace.^{6,7}

V klinických hodnoceních fáze III bylo k hodnocení závažnosti a průběhu disociativních prožitků používáno také skóre CADSS (Clinician-Administered Dissociative States Scale).⁸

- Závažnost průběhu disociace, podle hodnocení v rámci skóre CADSS, měla tendenci se v průběhu opakovaných podání přípravku Spravato® časem snižovat (obr. 2C).⁹
- V klinickém hodnocení léčby pacientů s TRDs fixním dávkováním zažilo nepatrně větší množství pacientů disociativní příznaky ve skupině s 84 mg než ve skupině s 56 mg.¹⁰

Post-hoc analýza* ukázala, že pokud u pacienta došlo k disociaci v 1. týdnu, opakovaly se projevy disociace také ve 2.–4. týdnu. Naopak, pokud u pacienta nedošlo k disociaci v 1. týdnu, často se u něj neprojevovала ani v průběhu 2.–4. týdne.¹¹

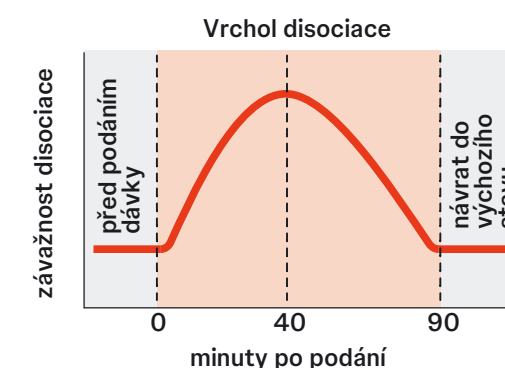
V rámci jiné post-hoc analýzy bylo zjištěno, že nejčastější hlášené nežádoucí účinky u pacientů dle skóre CADSS v souvislosti s disociací byly změněné tělesné vjemy, obecné změny vnímání a pocit odpojení od vlastních prožitků (depersonalizace).¹²

Obrázek 2

A. Pacienti, u kterých se vyskytla disociace¹

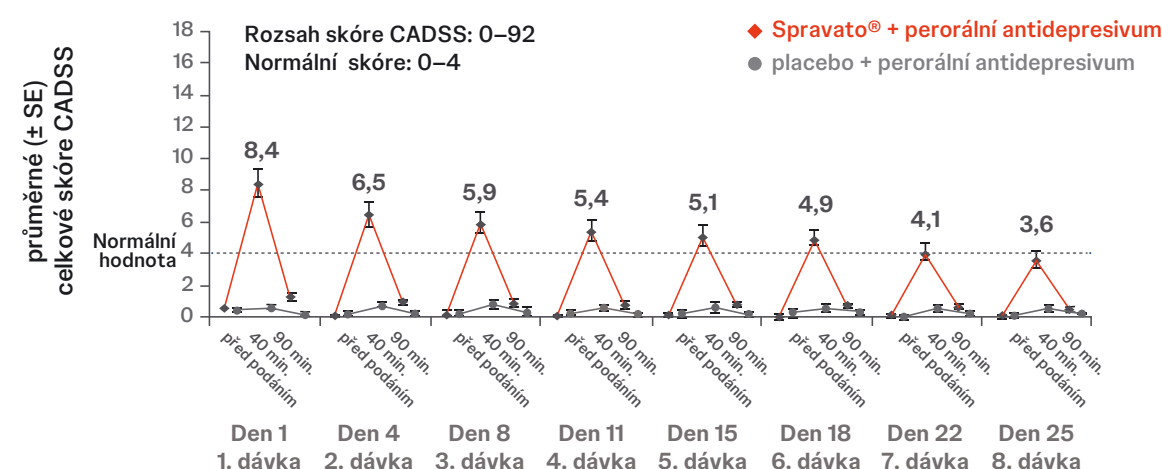


B. Disociace byla obvykle přechodná¹



C. Závažnost disociace se časem snížila⁹

KLINICKÉ HODNOCENÍ TRANSFORM-2



* Z klinických hodnocení TRANSFORM-1 a TRANSFORM-2 u pacientů s TRD.



U koho je zvýšené riziko disociace?

Získání anamnézy je důležité pro odhad rizika disociace.

Disociace se častěji objevuje u lidí s anamnézou:^{8, 13}

- posttraumatické stresové poruchy (PTSD),
- zneužívání v dětství nebo výskytu traumatické události,
- poruchy příjmu potravy,
- zneužívání návykových látek (včetně alkoholu),
- alexitymie,
- úzkostné poruchy a poruchy nálady,
- sebevražednosti.

Jak posuzovat a zvládat stavy disociace

Neexistuje žádný konkrétní postup, jak zvládat stavy disociace, nicméně lékaři, kteří se podíleli na klinických hodnoceních s přípravkem Spravato®, identifikovali jako užitečné následující kroky:

• Před podáním

- Upozorněte pacienta, že u něj může dojít k projevům disociace, ale ujistěte ho, že by mělo relativně rychle dojít ke zmírnění příznaků a že mohou zažít pozitivní nebo negativní prožitky.
- Místo, kde si bude pacient přípravek Spravato® aplikovat, by mělo být bezpečné a pohodlné. Užitečné je, pokud toto místo není příliš ostře osvětlené a je zde eliminováno velké množství vjemů, které by mohly pacienta ovlivnit.
- Můžete pacientovi doporučit, aby myslel na něco příjemného, nebo může poslouchat svou oblíbenou hudbu.

• Po podání

- Identifikujte co nejdříve průběh disociace, na základě pacientem udávaných příznaků, nebo pokud jeho chování nasvědčuje rozvoji disociace.
- Pokud se u pacienta disociace projeví a on vyjádří obavy, buďte mu nápomocni.
- Ačkoli ve většině případů disociace během klinických hodnocení s přípravkem Spravato® nebyla třeba farmakologická intervence,^{6, 7} je možné na základě klinického zhodnocení pacientům s vyšší mírou úzkosti předepsat benzodiazepiny.

- V případě, že se u pacienta projeví vizuální prožitky disociace, může mu pomoci, když nezavírá oči.
- Pokud se u pacienta projeví disociace, ujistěte ho, že příznaky by měly relativně rychle odeznít.
- Sledujte pacienta až do chvíle, kdy je na základě klinického úsudku stabilní.

Poruchy vědomí (sedace)

Jak se projevovaly poruchy vědomí spojené s užíváním přípravku Spravato®?

Pojem „poruchy vědomí“ zahrnuje škálu příznaků od sedace, změněných stavů vědomí, kolísání vědomí, útlumu vědomí a ztráty vědomí až po letargii, somnolenci, sopor a stupor.¹⁴

- V klinických hodnoceních léčby pacientů s TRD došlo u 21,7 % pacientů k „poruchám vědomí“ (jednalo se o škálu různých příznaků) po podání přípravku Spravato®, jak je uvedeno v hlášení nežádoucích příhod. 94,8 % z těchto příhod mělo mírnou až středně závažnou intenzitu.¹⁴
- Pět pacientů ukončilo léčbu v klinických hodnoceních fáze III[†] léčby TRD z důvodu projevu „poruch vědomí“.†, ¹⁴
- V klinických hodnoceních léčby TRD se sedace začala nejčastěji projevovat krátce po podání přípravku a dosáhla vrcholu po 30–45 minutách po podání přípravku Spravato®.¹⁵

Jaké jsou příznaky sedace spojené s užíváním přípravku Spravato®?

Pod pojmem sedace je možné označit škálu příznaků od mírné ospalosti až po ztrátu vědomí či anestezii.¹⁶ V klinických hodnoceních obvykle došlo k vymizení příznaků sedace do 1,5 hodiny po podání dávky. Všechny případy sedace odezněly spontánně a hemodynamické parametry se udržely v běžném rozmezí.¹

- Případy sedace byly v průběhu klinických hodnocení s přípravkem Spravato® detailněji hodnoceny pomocí škály MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation).¹⁵

* Definováno dle MedDRA (Slovník medicínské terminologie pro regulační činnosti) – termíny sedace, změněné stavy vědomí, 13 kolísání vědomí, útlum vědomí a ztráta vědomí až po letargii, somnolenci, sopor a stupor. Všichni ve studii SUSTAIN-2; Žádné přerušení léčby z důvodů poruch vědomí nebylo zaznamenáno v TRANSFORM-1, -2 nebo -3 či v SUSTAIN-1.

Definováno dle MedDRA (Slovník medicínské terminologie pro regulační činnosti) – termíny sedace, somnolence, útlum vědomí

- Incidence středně závažné až závažné sedace, definována jako skóre ≤ 3 na škále MOAA/S, byla 8–18,4 % u pacientů léčených přípravkem Spravato® ve srovnání s 0,9–2,7 % u pacientů léčených placebem (obr. 3).^{14, 17–19}

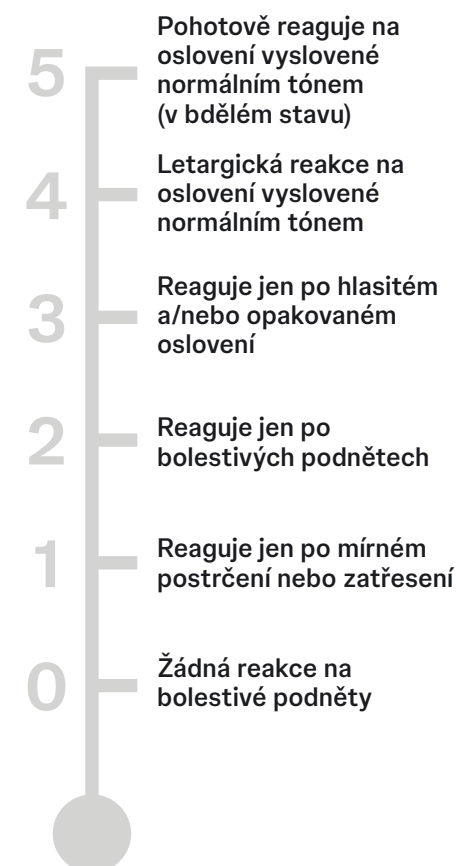
- V klinických hodnoceních léčby TRD byla sedace nejčastěji mírná (skóre 4 na škále MOAA/S), pouze u 11 pacientů léčených přípravkem Spravato® došlo k závažným projevům sedace (skóre 0 nebo 1 na škále MOAA/S).¹⁵

- V klinických hodnoceních s indikací MDD-PE u pacientů léčených přípravkem Spravato® došlo pouze v jednom případě k závažným projevům sedace (skóre ≤ 1 na škále MOAA/S).⁷

- Důležitým faktorem ovlivňujícím krajní hodnoty v rámci hodnocení sedace mohlo být souběžné užívání benzodiazepinu.¹⁵

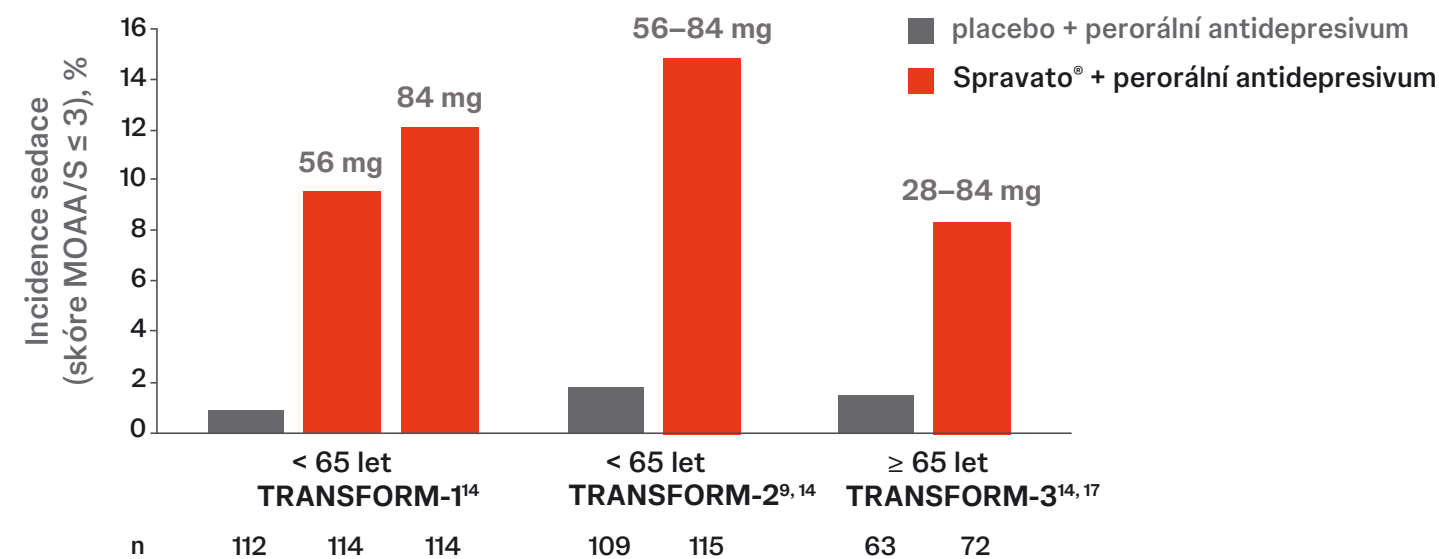
- V rámci post-hoc analýzy* dat pacientů s TRD bylo zjištěno, že pokud u pacienta došlo k somnolenci (příznak sedace) v 1. týdnu, projevila se u něj často i v následujících týdnech. Pokud ale u pacienta v 1. týdnu k somnolenci nedošlo, často se u něj neprojevovala ani ve 2.–4. týdnu.¹¹

Škála MOAA/S¹⁵



Obrázek 3

Incidence sedace v klinických hodnoceních přípravku Spravato®¹⁴



* Z klinických hodnocení TRANSFORM-1 a TRANSFORM-2.



U koho je zvýšené riziko sedace?

Co zvyšuje riziko sedace?

- Určité léky tlumící CNS, jako jsou benzodiazepiny nebo opiáty, mohou zvyšovat míru sedace. Pokud některý z vašich pacientů tyto léky užívá, musí být po podání přípravku Spravato® pečlivě sledován.¹
- Alkohol může také zvyšovat míru sedace¹, je tedy třeba informovat pacienta, aby se vyvaroval jeho konzumace den před aplikací přípravku Spravato® a den po ní.
- Pacientům s určitými zdravotními problémy může hrozit zvýšené riziko sedace a je v jejich případě třeba pečlivě zvážit případné zahájení léčby přípravkem Spravato®. Více informací naleznete v sekci „Zdravotní problémy, které je třeba dále zvážit před zahájením léčby“ na str. 7.

Jak posuzovat a zvládat stavy sedace

• Před podáním

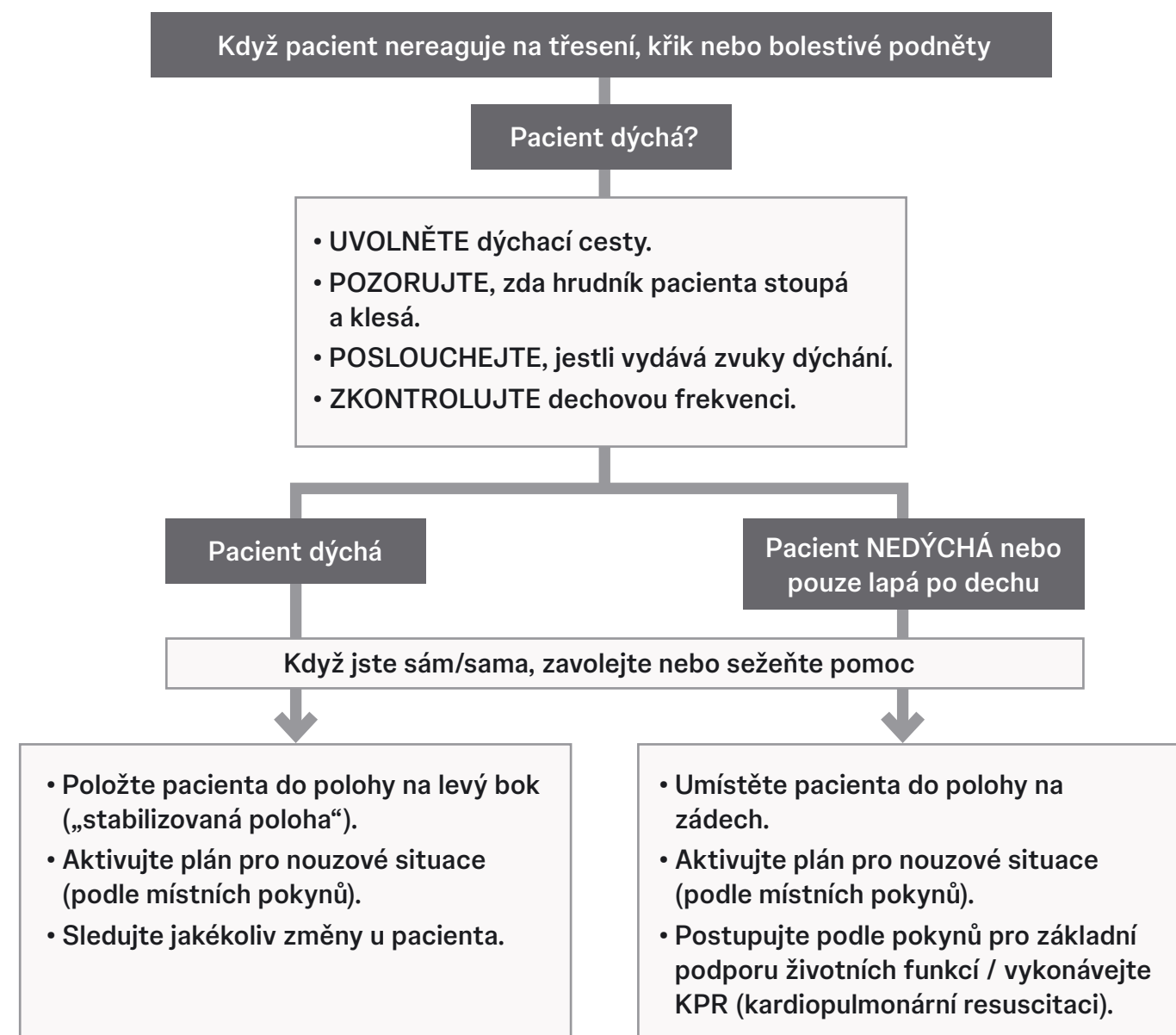
- Před zahájením léčby přípravkem Spravato® byste měli zvážit přínosy a rizika léčby a možný vliv léků, které pacient současně užívá.
- V případě, že některý ze souběžně užívaných léků zvyšuje riziko sedace, měli byste zajistit pečlivé sledování pacienta.
- Upozorněte pacienta, že u něj může dojít k sedaci, ale ujistěte ho, že by mělo relativně rychle dojít ke zmírnění příznaků.
- Místo, kde si bude pacient přípravek Spravato® aplikovat, by mělo být bezpečné a pohodlné.

• Po podání

- Po aplikaci přípravku Spravato® musí být pacient sledován zdravotnickým pracovníkem.
- Pacient má být pravidelně kontrolován, zda reaguje na stimuly, a nedochází tak k potenciální sedaci.
- V případě, že dojde ke ztrátě vědomí, je třeba pacienta pečlivě sledovat, aby nedošlo k respirační depresi a změně hemodynamických parametrů (viz obr. 4).
- Sledujte pacienta až do chvíle, kdy je na základě zhodnocení schopen opustit zdravotnické zařízení.

Obrázek 4

Co dělat v nouzových situacích²⁰



Zvýšený krevní tlak

Jak se projevoval zvýšený krevní tlak spojený s užíváním přípravku Spravato®?

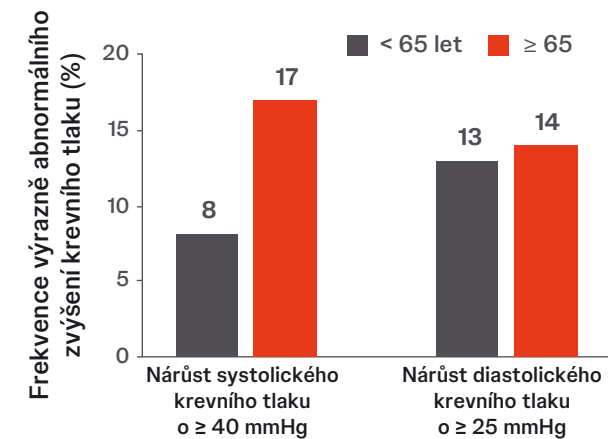
Pojem „poruchy vědomí“ zahrnuje škálu příznaků od sedace, změněných stavů vědomí, kolísání vědomí, útlumu vědomí a ztráty vědomí až po letargii, somnolenci, sopor a stupor.¹⁴

- Užívání přípravku Spravato® může způsobit přechodné zvýšení krevního tlaku, které trvá přibližně 1–2 hodiny.¹
- V klinických hodnoceních léčby TRD byla frekvence výrazně abnormálního zvýšení krevního tlaku (zvýšení o ≥ 40 mmHg u systolického tlaku; o ≥ 25 mmHg u zvýšení diastolického tlaku) vyšší u starších pacientů (≥ 65 let) než u mladších pacientů (obr. 5A).¹
- V klinických hodnoceních léčby TRD byla incidence zvýšeného systolického krevního tlaku (≥ 180 mmHg) 3 % a diastolického krevního tlaku (≥ 110 mmHg) 4 % u pacientů léčených přípravkem Spravato® spolu s perorálně podávaným antidepresivem.¹
- Méně než 1 % pacientů v dlouhodobém klinickém hodnocení TRD ukončilo léčbu přípravkem Spravato® z důvodu zvýšení krevního tlaku.⁵
- V klinických hodnoceních s léčebnou indikací MDD-PE prokázal přípravek Spravato® profil bezpečnosti konzistentní s klinickými hodnoceními pacientů s TRD.^{18, 19}

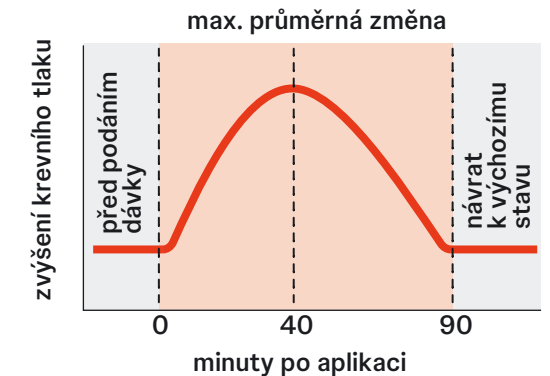
- V klinických hodnoceních léčby TRD stejně jako v případě disociace dosáhly hodnoty krevního tlaku vrcholu zhruba 40 minut po aplikaci přípravku a k návratu na výchozí hodnoty došlo do 1,5 hodiny po podání dávky (obr. 5B).⁴ Stejný průběh byl pozorován i v klinických hodnoceních s léčebnou indikací MDD-PE.^{18, 19}
- Nežádoucí účinky spojené s léčbou v podobě zvýšeného krevního tlaku byly dočasné a ve většině případů měly mírnou až středně závažnou intenzitu.²¹

Obrázek 5

A. Frekvence výrazně abnormálního zvýšení krevního tlaku u pacientů léčených přípravkem Spravato® v kombinaci s perorálním antidepresivem¹



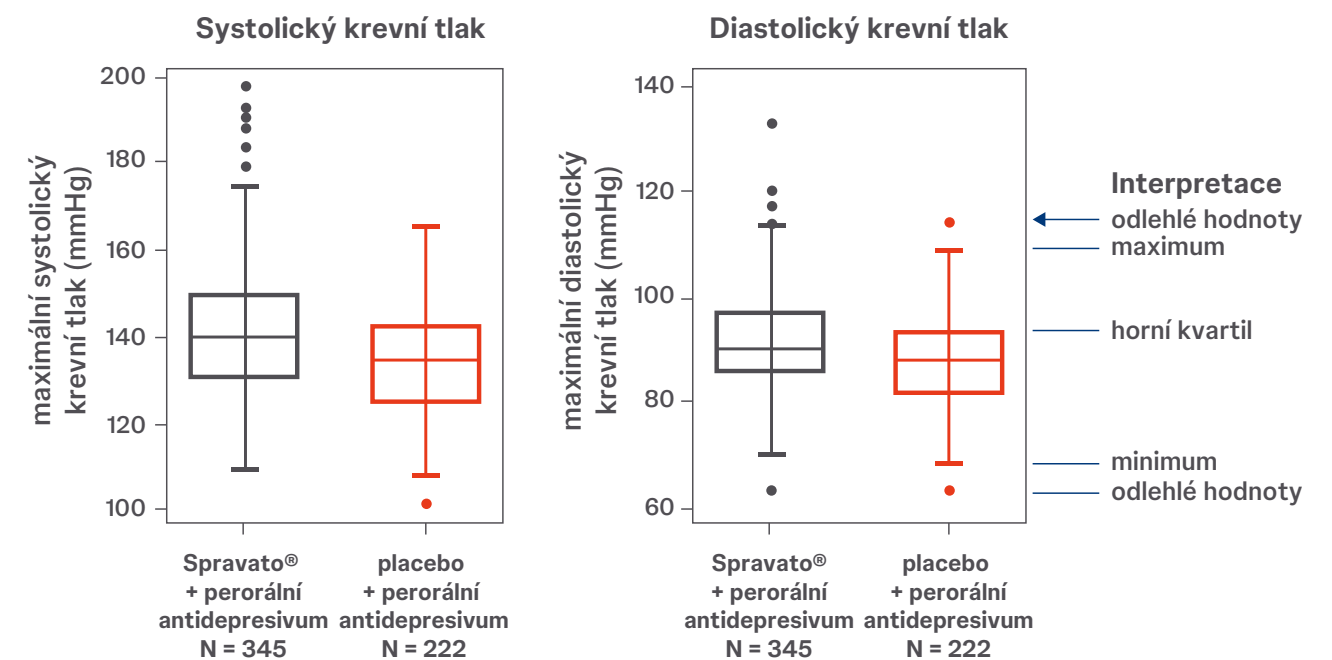
B. Změna krevního tlaku při léčbě přípravkem Spravato®^{4, 18, 19}



- U pacientů léčených přípravkem Spravato® spolu s perorálně podávaným antidepresivem v klinických studiích léčby TRD docházelo ke zvyšování krevního tlaku postupně:¹
 - Zhruba o 7–9 mmHg v případě systolického tlaku a 4–6 mmHg u diastolického krevního tlaku za 40 minut po aplikaci přípravku
 - Zhruba o 2–5 mmHg u systolického a 1–3 mmHg u diastolického krevního tlaku 1,5 hodiny po aplikaci
- Rozsah maximálních hodnot krevního tlaku u pacientů s TRD ve věku 18–64 let léčených přípravkem Spravato® je znázorněn na obr. 6.²¹

Obrázek 6

Průměrný maximální krevní tlak po podání dávky*,¹⁷



* Souhrnné výsledky z indukčních fází 4týdenních, dvojitě zaslepených studií u pacientů s TRD ve věku 18–64 let.



U koho je riziko zvýšeného krevního tlaku?

Kontraindikace

• Přípravek Spravato® je kontraindikován u pacientů, pro které zvýšení krevního tlaku nebo nitrolebního tlaku představuje závažné zdravotní riziko, včetně:¹

- pacientů s aneurysmatem (včetně intrakraniálního aneurysmatu, aneurysmatu hrudní nebo břišní aorty nebo aneurysmatu periferních tepen);
- pacientů po prodělaném intracerebrálním krvácení;
- pacientů s nedávnou (v průběhu 6 týdnů) prodělanou kardiovaskulární příhodou, včetně infarktu myokardu.

U všech pacientů, kteří mají začít užívat přípravek Spravato®, je nutné odebrat anamnézu, aby bylo možné zhodnotit přínosy a rizika léčby přípravkem Spravato® a vyhodnotit případné riziko zvýšení krevního tlaku pro každého pacienta individuálně.

- Pacientům s určitými zdravotními problémy může hrozit riziko zvýšení krevního tlaku a je v jejich případě třeba pečlivě zvážit případné zahájení léčby přípravkem Spravato®.¹ Více informací naleznete v sekci „Zdravotní problémy, které je třeba dále zvážit před zahájením léčby“ na str. 7.
- Krevní tlak musí být pečlivě sledován v případě, že je esketamin užíván spolu s psychostimulačními látkami (např. amfetaminy, methylenfenidát, modafanil, armodafinil) nebo jinými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat krevní tlak (např. xantinové deriváty, ergometrin, hormony štítné žlázy, vazopresin nebo inhibitory monoaminoxidázy, jako je tranilcypromin, selegilin nebo fenelzin).¹

Jak posuzovat a zvládat případy zvýšeného krevního tlaku

• Před podáním

- Před podáním přípravku Spravato® by měl být pacientovi změřen krevní tlak.
- Pokud je hodnota krevního tlaku zvýšená (viz obr. 7 orientačních hodnot), změřte ho ještě jednou.
- V případě, že jsou i nadále hodnoty zvýšené, zvažte případnou farmakologickou intervenci nebo návrh změny životního stylu před tím, než zahájíte léčbu přípravkem Spravato®.
- Zhodnoťte přínosy a rizika léčby a možný vliv dalších užívaných léků a na základě toho rozhodněte, zda odložit aplikaci přípravku Spravato®.

• Po podání

- Krevní tlak by měl být měřen zhruba 40 minut po podání přípravku,
- V případě zvýšených hodnot:
 - ~ krevní tlak by měl být změřen znovu (minimálně před propuštěním pacienta), abyste se ujistili, že došlo k jeho stabilizaci a návratu na přijatelnou úroveň;
 - ~ v případě potřeby (například pokud krevní tlak zůstává zvýšený déle než 90 minut) proberte situaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou vysokého krevního tlaku, a zvažte případné podání krátkodobě působících antihypertenziv a dále monitorujte hodnoty krevního tlaku, dokud se nestabilizují a nevrátí na přijatelnou úroveň. Více informací o zvládání hypertenze naleznete v doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti (ESC) (www.escardio.org);
 - ~ pokud zůstává krevní tlak i nadále zvýšený, konzultujte situaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou vysokého krevního tlaku.

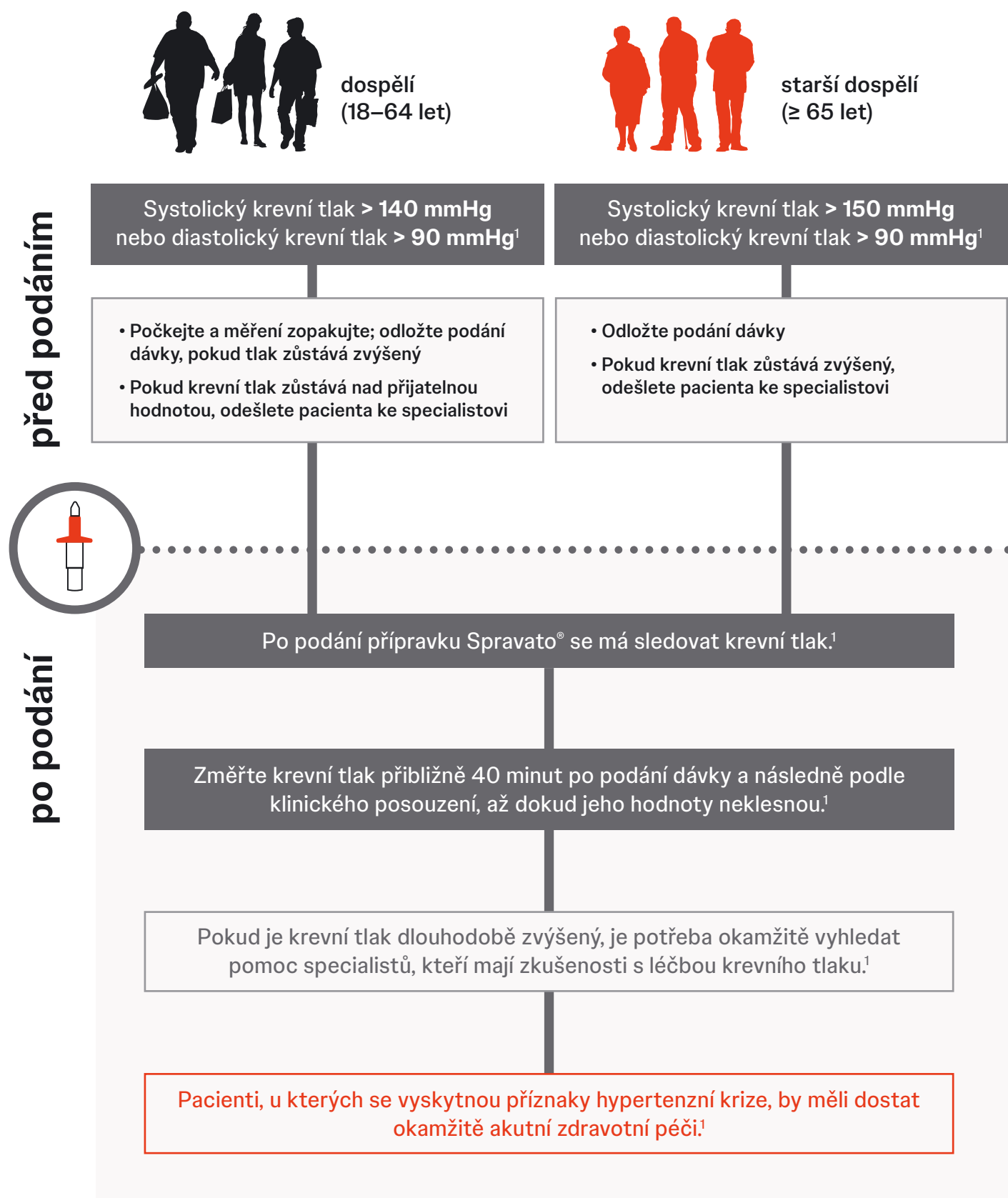
Jak rozpoznat epizodu hypertenze

• Sledujte příznaky epizody hypertenze, mezi které patří tyto:²²

- bolest hlavy,
- bolest na hrudi,
- dušnost,
- závrať,
- nevolnost.

• Pacienty s příznaky hypertenzní krize je nutné neodkladně odeslat na oddělení urgentního příjmu.

Monitorování a léčba zvýšeného krevního tlaku



Byly pozorovány jiné kardiovaskulární příhody během užívání přípravku Spravato®?

- Jiné kardiovaskulární příhody nebyly považovány za klinicky významné riziko.²¹
- V klinických hodnoceních léčby TRD ve fázi III byl poměr subjektů s nežádoucími příhodami souvisejícími s abnormálním srdečním tepem během užívání přípravku Spravato® nízký (3 %).²¹
- V rámci klinického programu vývoje s přípravkem Spravato® u pacientů s TRD nebyl pozorován klinicky relevantní vliv na parametry EKG záznamu.²¹

Zneužívání přípravku

Jaké se projevovalo zneužití přípravku Spravato®?

- Ketamin, racemická směs arketaminu a esketaminu,¹ je známý pro svůj potenciál ke zneužití jako rekreační droga.²³ Přípravek Spravato® obsahuje esketamin, a tudíž může dojít k jeho zneužití či získání pro jiné uživatele.¹
- Nicméně v klinických hodnoceních TRD fáze III nebylo hlášeno žádné zneužití ani aktivní vyhledávání léku (např. požadavky na změnu dávky a/nebo snaha získat aplikátory s přípravkem na klinice).²⁴
- V reálné klinické praxi je riziko zneužití přípravku Spravato® minimalizováno tím, že dochází k aplikaci pod lékařským dohledem.¹

- Ve studii zkoumající potenciál zneužívání přípravku u rekreačních uživatelů užívajících více druhů drog (n = 41) vykazovaly jednorázová dávka esketaminu ve formě nosního spreje (84 mg a 112 mg) i pozitivní kontrola ve formě intravenózního ketaminu (infuze 0,5 mg/kg během 40 minut) významně vyšší subjektivní hodnocení „příchyllosti k droze“ než placebo.¹
- Na základě výsledků získaných z checklistu PWC-20* nebyla v rámci klinických hodnocení léčby TRD prokázána přítomnost zřetelného abstinenčního syndromu po náhlém vysazení přípravku Spravato®.²⁴
- Byla provedena analýza dat získaných ze všech klinických hodnocení léčby TRD s přípravkem Spravato® za účelem prověření nežádoucích účinků v oblasti CNS, které by mohly naznačovat potenciál pro zneužití přípravku. Nejčastějšími nežádoucími účinky po aplikaci, které by mohly mít spojitost se zneužitím, byly točení hlavy, somnolence a disociace.²⁴
 - Příznaky se dle hlášení začaly projevovat převážně krátce po podání přípravku Spravato®, byly dočasné a spontánně odeznívaly a byly mírné až středně závažné intenzity.²⁴

Jak snížit riziko zneužití přípravku

- Potenciální zneužití přípravku nebo případné získávání přípravku Spravato® pro jiného uživatele je minimalizováno díky podávání pod přímým dohledem lékaře.¹
- Přípravek Spravato® může být podáván pouze na klinice pod přímým dohledem lékaře, pacienti nemohou užívat přípravek Spravato® sami doma.
 - Ve většině evropských zemí je přípravek Spravato® řazen na seznam kontrolovaných návykových látek se striktně kontrolovaným procesem nákupu a distribuce.

- Aplikátor ve formě nosního spreje po podání dávky obsahuje minimální zbytkové množství přípravku a ihned po aplikaci by měl být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

- Přípravek Spravato® je užíván v nízkých dávkách a s nízkou frekvencí podávání (28–84 mg dvakrát týdně v období s nejvyšší dávkovací frekvencí, která se postupně snižuje na dávkování jednou za 2 týdny).¹ U rekreačně užívaného ketaminu se však dávka pohybuje od 100 do 250 mg²¹ až po 4 000 mg u závislých uživatelů.²⁶
- V dlouhodobých klinických hodnoceních léčby TRD bylo u 38 % pacientů užívajících přípravek Spravato® sníženo dávkování z jednou týdně na jednou za 2 týdny. Podle dosaženého skóre hodnocení deprese někteří pacienti (24 %) užívali i nadále přípravek jednou týdně, zatímco u některých (38 %) byla frekvence dávkování dle těchto výsledků variabilní.⁵
- V klinických hodnoceních s přípravkem Spravato® v léčbě TRD nebyly hlášeny žádné případy požadavku na zvýšení dávky nebo zvýšení frekvence dávkování (což je potenciální indikátor zneužívání přípravku).²⁴

* 20položkový Physician Withdrawal Checklist (hodnocený pouze v klinických hodnoceních léčby TRD, neboť klinická hodnocení s léčebnou indikací MDD-PE trvala pouze 4 týdny a nebyla tedy dostatečně dlouhá).



Komu hrozí zvýšené riziko zneužití přípravku?

- Pečlivě zvažte případné riziko zneužití u každého pacienta předtím, než předepíšete přípravek Spravato®. U jedinců, kteří v minulosti zneužili léčivé přípravky nebo byli na jejich užívání závislí, hrozí vyšší riziko zneužití přípravku Spravato®.¹

Jak posuzovat a sledovat příznaky zneužití přípravku?

- Průběžně sledujte pacienty léčící se přípravkem Spravato®, zda u nich nedochází k rozvoji chování nebo okolností nasvědčujících zneužívání přípravku.
- Za známky možného zneužívání přípravku je možné považovat: pokus o získání přípravku pro někoho jiného (snaha o získání více aplikátorů s přípravkem), aktivní vyhledávání přípravku (požadavek vyšší dávky nebo častější aplikace přípravku Spravato®, aniž je to třeba) a další známky, jako je bažení (craving) nebo abstinenční příznaky. Pokud se u pacientů projeví syndrom bolestivého měchýře (intersticiální cystitida), může se jednat o známku toho, že rekreačně užívá ketamin (nebyly pozorovány žádné případy intersticiální cystitidy spojené s užíváním přípravku Spravato® v žádném z klinických hodnocení).
- V případě, že máte podezření na zneužívání léku, sledujte příznaky a případně situaci konzultujte s držitelem rozhodnutí o registraci a s příslušnými odborníky na problematiku návykových látek.

Časová osa minimalizace rizika

Příprava	Před podáním	Po podání	Ukončení dohledu nad pacientem
• Pečlivě vyhodnoťte pacienty vhodné pro léčbu s ohledem na jejich komorbiditu, souběžně podávané léky a individuální riziko pro čtyři identifikovaná rizika • Prodiskutujte s pacientem tato čtyři známá rizika léčby a vysvětlete mu příznaky, které se mohou vyskytnout • Poučte pacienta, aby se vyhýbal: - Příjmu jídla po dobu 2 hodin - Použití nazálně podávaných kortikosteroidů nebo dekonjestantů - Pití tekutin po dobu 30 minut • Pokud pacient po podání přípravku Spravato® není hospitalizován, poučte ho, aby si naplánoval cestu domů veřejnou dopravou nebo si zařídil, že ho někdo jiný odveze domů	• Poskytněte bezpečné a klidné prostředí na podání přípravku Spravato® • Změřte pacientovi krevní tlak a ujistěte se, že je v přijatelném rozsahu • Zajistěte, aby pacient věděl, jak si má aplikovat přípravek Spravato® samostatně • Ujistěte se, že se pacient před podáním přípravku Spravato® vyhnul: - Příjmu jídla po dobu 2 hodin - Použití nazálně podávaných kortikosteroidů nebo dekonjestantů - Pití tekutin po dobu 30 minut	• Pravidelně sledujte pacienta kvůli nežádoucím příhodám • Změřte pacientovi krevní tlak přibližně 40 minut po podání dávky a následně podle klinické potřeby	• Použijte přiložený kontrolní seznam pro zdravotnické pracovníky k posouzení, jestli je pacient klinicky stabilní • Ujistěte se, že krevní tlak je na přijatelné úrovni • Jestliže pacient není hospitalizován: - Ujistěte se, že je pacient klinicky stabilní, před tím, než odejde - Zkontrolujte, jak se pacient cítí, před tím, než odejde - Ujistěte se, že pacient plánuje cestovat domů veřejnou dopravou nebo si zařídil, aby ho někdo jiný odvezl



Před podáním přípravku Spravato® poučte pacienta/pacientku, aby se neúčastnil potenciálně nebezpečných činností vyžadujících úplnou duševní bdělost a motorickou koordinaci, jako je řízení dopravních prostředků nebo obsluha strojů, dokud se do druhého dne řádně nevyspí.

Hlášení nežádoucích účinků přípravku

Jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na <https://nezadouciciucinky.sukl.cz>. Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz. Prosím přečtěte si kompletní informaci o přípravku.

Reference

1. Janssen Cilag International NV. Spravato® (esketamine) Souhrn údajů o přípravku, duben 2024.
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 D, et al. Poster 236. Poster presented at the Psych Congress 2018. Orlando, USA. 25–28 October 2018.
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. Janssen. Esketamine FDA advisory committee presentation 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf>. Accessed January 2021.
16. 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-andlevels-of-sedationanalges>. Accessed January 2021.
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. 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