



# **Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății**

## **Măsuri de reducere a riscului la pacienții tratați cu Spravato (esketamină) spray nazal**

Versiune aprobată de ANMDFR în ianuarie 2025

**Johnson&Johnson**

# Cuprins

<b>Introducere</b>	<b>3</b>
Ce este Spravato?	4
Cum acționează Spravato?	6
Cum se administrează Spravato?	7
Dotări necesare în unitățile medicale în care se administrează Spravato	8
Afecțiuni ce necesită precauții speciale	8
Evaluarea pacienților înainte și după administrarea Spravato	8
Încheierea perioadei de monitorizare	9
<b>Stările disociative tranzitorii și tulburările de percepție</b>	<b>13</b>
Ce sunt stările disociative tranzitorii și tulburările de percepție (disociere)?	13
Care sunt dovezile disocierii sub tratament cu Spravato?	14
Care sunt persoanele cu risc de simptome disociative?	16
Evaluarea și tratamentul simptomelor disociative	17
<b>Perturbări ale stării de conștiență (sedare)</b>	<b>21</b>
Care sunt dovezile că administrarea Spravato se asociază cu perturbări ale stării de conștiență?	21
Care sunt dovezile că administrarea Spravato se asociază cu sedare?	22
Care sunt persoanele la care există risc de sedare?	23
Evaluarea și tratamentul sedării	24
<b>Hipertensiunea arterială</b>	<b>27</b>
Care sunt dovezile că administrarea Spravato se asociază cu hipertensiune arterială?	27
Care sunt persoanele cu risc de hipertensiune arterială?	29
Evaluarea și monitorizarea hipertensiunii arteriale	30
Administrarea Spravato este asociată cu alte evenimente cardiovasculare?	31
<b>Abuzul de medicamente</b>	<b>35</b>
Care sunt dovezile că administrarea Spravato se asociază cu abuzul de substanțe?	35
Reducerea la minimum a riscului de abuz de medicament	35
Care sunt persoanele cu risc de abuz de medicament?	36
<b>Cum raportați reacțiile adverse</b>	<b>39</b>
<b>Schema de reducere la minimum a riscurilor</b>	<b>40</b>
<b>Referințe</b>	<b>42</b>

## Introducere

Vă rugăm să citiți cu atenție rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de a prescrie Spravato (esketamină) spray nazal.

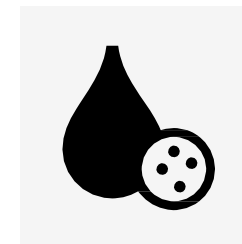
Acest ghid are ca scop informarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra celor patru riscuri identificate ce pot apărea după tratamentul cu Spravato: stări disociative tranzitorii și tulburări de percepție (disociere), perturbări ale stării de conștiență (sedare), hipertensiune arterială și abuz de medicamente. Acest ghid descrie riscurile și explică modul de abordare și reducere la minimum a acestora.



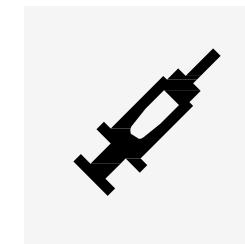
Stări disociative  
tranzitorii și tulburări de  
percepție



Perturbări ale stării de  
conștiență



Hipertensiune  
arterială



Abuz de  
medicamente

Pacienții, persoanele care îi îngrijesc pe pacienți și membrii familiei trebuie instruiți să parcurgă ghidul pacientului pentru a facilita înțelegerea riscurilor ce pot apărea în cursul tratamentului cu Spravato.

## Ce este Spravato?

### Spravato la pacienții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament (DRT)

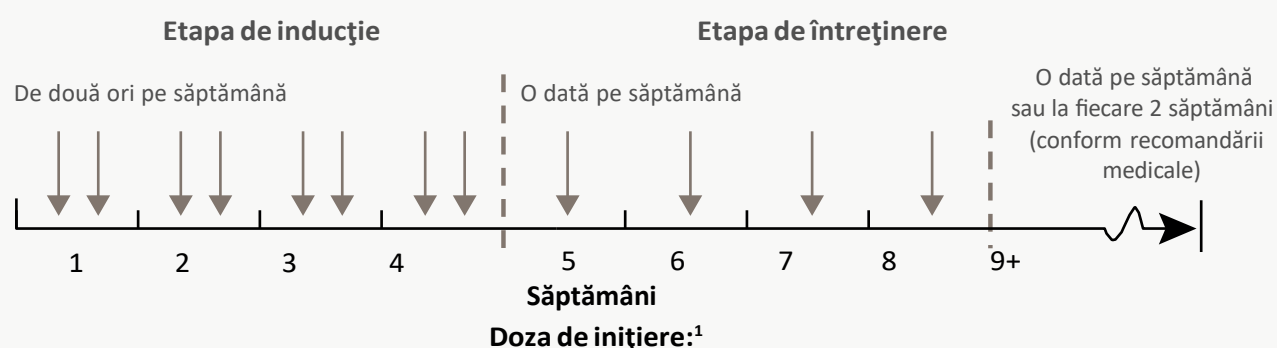
Indicație: Spravato este indicat în asociere cu un ISRS sau un IRSN la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever.<sup>1</sup>

Spravato a demonstrat ameliorarea rapidă a simptomelor de depresie și menținerea pe parcursul unui an.<sup>1</sup>

### Dozele de Spravato® în tulburarea depresivă majoră

#### rezistentă la tratament<sup>1</sup>

În asociere cu un ISRS sau un IRSN



#### Adulți (<65 ani)

Doza de inițiere: **56 mg**, crescută progresiv la **84 mg**, în funcție de eficacitate și tolerabilitate



#### Vârstnici (65 de ani sau peste)

Doza de inițiere: **28 mg**, crescută progresiv la **56 mg** sau **84 mg**, în funcție de eficacitate și tolerabilitate

### Spravato ca tratament acut pe termen scurt pentru reducerea rapidă a simptomelor depresive din tulburarea depresivă majoră în caz de urgență psihiatrică (UP-TDM)

Indicație: Spravato, administrat în asociere cu terapie antidepresivă orală, este indicat ca tratament acut, pe termen scurt, pentru reducerea rapidă a simptomelor depresive în caz de urgență psihiatrică, conform evaluării clinice, la pacienții adulți cu un episod moderat până la sever de tulburare depresivă majoră (vezi pct. 5.1 din RCP pentru descrierea categoriei de pacienți studiate).<sup>1</sup>

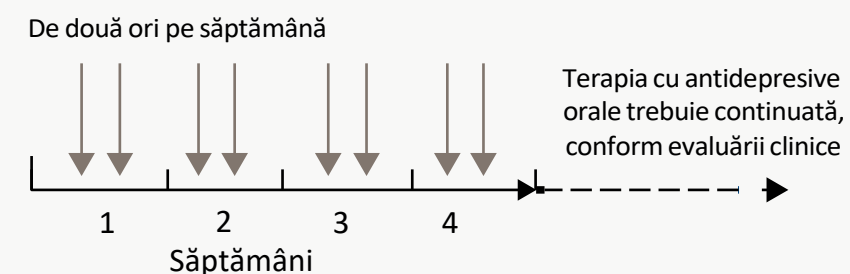
Eficacitatea Spravato în ceea ce privește prevenirea suicidului sau reducerea ideății suicidare sau a comportamentului suicidar nu a fost demonstrată.

Utilizarea Spravato nu exclude nevoia de spitalizare conform indicațiilor clinice, chiar dacă pacienții experimentează o îmbunătățire după doza inițială de Spravato. Tratamentul cu Spravato ar trebui să fie o parte a unui plan cuprinzător de îngrijire clinică.

### Dozele de Spravato ca tratament al tulburării depresive majore în caz de urgență psihiatrică

În asociere cu terapie antidepresivă orală

#### Tratament acut pe termen scurt



Doza recomandată de Spravato pentru pacienții adulți (cu vârsta <65 de ani) este de **84 mg**, cu reducerea dozei la **56 mg** în funcție de tolerabilitate.

Spravato nu a fost studiat la pacienții vârstnici (vârsta de 65 de ani și peste) ca tratament acut pe termen scurt al urgenței psihiatrice din cadrul unui episod moderat până la sever de tulburare depresivă majoră.<sup>1</sup>

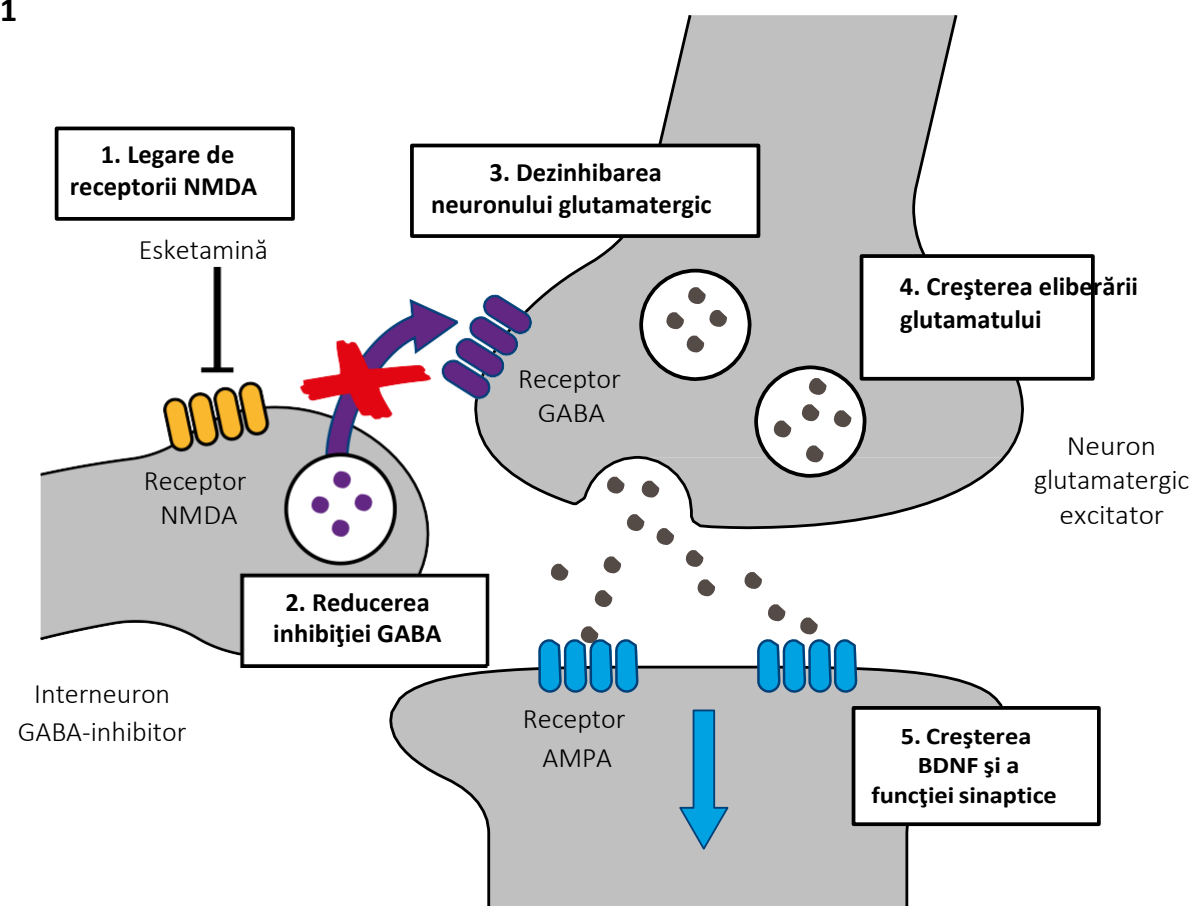
## Cum acționează Spravato?

Esketamina este enantiomerul S al ketaminei racemice. Este un antagonist neselectiv, necompetitiv al receptorului N-metil-D -aspartat (NMDA), un receptor ionotropic al glutamatului (Figura 1).<sup>1,2</sup> Esketamina are o afinitate de aproximativ patru ori mai mare pentru receptorul NMDA decât arketamina (R-ketamină, enantiomerul R al ketaminei).<sup>3</sup>

Prin antagonismul față de receptorul NMDA, esketamina determină o creștere tranzitorie a cantității de glutamat eliberate, ceea ce conduce la creșterea stimulării receptorului de acid  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionic (AMPA) și, ulterior, la creșterea semnalizării neurotrofice care poate contribui la restabilirea funcției sinaptice în regiunile creierului implicate în reglarea dispoziției și a comportamentului emoțional. Restabilirea neurotransmisiei dopaminergice în regiunile creierului implicate în recompensă și motivație și scăderea stimulării regiunilor cerebrale implicate în anhedonie pot contribui la producerea unui răspuns rapid.<sup>1</sup>

Datorită modului în care acționează Spravato, administrarea acestui medicament se asociază cu anumite reacții adverse, inclusiv cele patru riscuri identificate și discutate în acest material: stări disociative tranzitorii și tulburări de percepție (disociere), tulburări ale stării de conștiență (sedare), hipertensiune arterială și abuz de medicamente.<sup>1</sup>

Figura 1



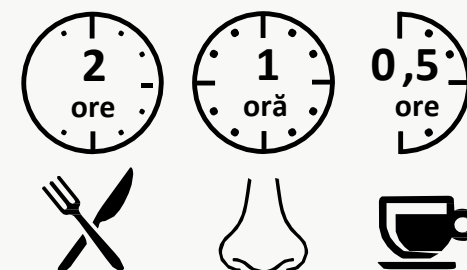
AMPA=acid  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionic; BDNF=factor neurotrofic derivat din creier; GABA=acid gama-aminobutiric; NMDA = N-metil-D-aspartat

## Cum se administrează Spravato?

Spravato este destinat administrării de către pacient sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății.<sup>1</sup> Pacienții vor fi instruiți să încline capul la aproximativ 45 de grade în timpul administrării Spravato, astfel încât medicamentul să ajungă în interiorul nasului.<sup>1</sup> Pentru detalii complete, vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

Decizia de a prescrie Spravato trebuie luată de către medicul psihiatru. După administrarea dozei, pacientul trebuie monitorizat de către un profesionist în domeniul sănătății cu experiență în monitorizarea tensiunii arteriale.<sup>1</sup>

După administrarea Spravato, pacienții pot prezenta greață și vărsături. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să nu mănânce cu 2 ore înainte de tratament și să nu consume lichide cu 30 de minute înainte de administrare. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze corticosteroizi sau decongestionante sub formă de spray nazal cu o oră înainte de administrarea Spravato.<sup>1</sup>



### Fiecare dispozitiv conține 28 mg de esketamină

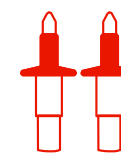
Fiecare dispozitiv de spray nazal permite eliberarea a două pufuri (câte unul în fiecare nară)<sup>1</sup>

28 mg



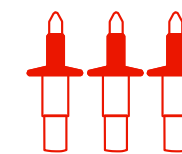
1 dispozitiv

56 mg



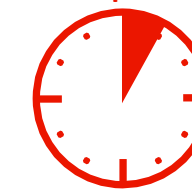
2 dispozitive

84 mg



3 dispozitive

5 min pauză



după utilizarea fiecărui dispozitiv<sup>1</sup>

## Dotări necesare în unitățile medicale în care se administrează Spravato

- Echipament de monitorizare a tensiunii arteriale în cadrul unității medicale.
- La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau respiratorii semnificative clinic sau instabile, Spravato se va administra într-un cadru unde există echipament adecvat de resuscitare și profesioniști din domeniul sănătății instruiți în resuscitarea cardiopulmonară.<sup>1</sup>

## Afecțiuni ce necesită precauții speciale

- La pacienții cu boli cardiovasculare sau respiratorii semnificative clinic sau instabile, tratamentul cu Spravato se va iniția numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul. Exemple de afecțiuni care trebuie avute în vedere includ, fără a se limita la:<sup>1</sup>
  - insuficiență pulmonară semnificativă, inclusiv boală pulmonară obstructivă cronică
  - apnee în somn cu obezitate morbidă (IMC  $\geq 35$ )
  - pacienți cu bradiaritmie sau tahiaritmie necontrolată care conduce la instabilitate hemodinamică
  - pacienți cu antecedente de infarct miocardic. Înainte de administrare, acești pacienți trebuie să fie stabili clinic și să nu prezinte simptome cardiace
  - boală cardiacă valvulară sau insuficiență cardiacă semnificativă hemodinamic (Clasa NYHA III-IV).
- Se cunoaște faptul că pacienții cu antecedente de suicid sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideeație suicidară înainte de începerea tratamentului sunt expuși unui risc mai mare de ideeație suicidară sau tentative de suicid, iar acești pacienți trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului.<sup>1</sup>

## Evaluarea pacienților înainte și după administrarea Spravato

### Înainte de administrare

- Discutați posibilele reacții adverse cu pacientul, dar asigurați-l că simptomele ar trebui să se amelioreze relativ rapid.
- Măsurați tensiunea arterială a pacientului și asigurați-vă că se încadrează într-un interval de siguranță pentru administrarea Spravato:<sup>1</sup>
  - <140/90 mmHg la pacienții cu vârsta <65 ani
  - <150/90 mmHg la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani.

Dacă tensiunea arterială este ridicată, pacientul trebuie să se odihnească pentru o scurtă perioadă de timp, după care i se va măsura din nou tensiunea.

- Confirmați că pacientul a evitat să:<sup>1</sup>
  - consume alimente în ultimele 2 ore
  - utilizeze corticosteroizi sau decongestionante sub formă de spray nazal în ultima oră înainte de administrare
  - consume lichide în ultimele 30 de minute.
- Luați în considerare beneficiile și riscurile fiecărui pacient înainte de a decide să inițiați tratamentul cu Spravato.

### După administrare

În cadrul fiecărei ședințe de tratament, după administrarea Spravato pacienții trebuie evaluați de către un profesionist în domeniul sănătății cu experiență în monitorizarea tensiunii arteriale:

- Tensiunea arterială (TA) a pacientului va fi reevaluată la aproximativ 40 de minute după administrarea dozei complete de Spravato (după administrarea ultimului spray nazal) și ulterior conform indicațiilor clinice.<sup>1</sup>
  - Dacă tensiunea arterială este crescută, se va repeta măsurarea valorilor TA până când acestea revin la niveluri corespunzătoare.
- Pacientul va fi monitorizat îndeaproape pentru identificarea semnelor de disociere, sedare și deprimare respiratorie și a oricăror alte reacții adverse.<sup>1</sup> Majoritatea reacțiilor adverse din studiile clinice au fost tranzitorii și s-au remis la 1,5 ore după administrarea dozei.<sup>4</sup>
- Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții tratați cu Spravato au fost amețeli (31%), disociere (27%), greață (27%), cefalee (23%), somnolență (18%), disgeuzie (18%), vertij (16%), hipoestezie (11%), vărsături (11%) și creșterea tensiunii arteriale (10%).<sup>1</sup>
- Pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) trebuie monitorizați cu atenție, deoarece pot fi expuși unui risc crescut de a cădea atunci când încep să se deplaseze după tratament.<sup>1</sup>

## Încheierea perioadei de monitorizare

- Într-un studiu clinic de fază 3 în DRT, 93,2% dintre pacienți au putut părăsi clinica la 1,5 ore după administrarea Spravato, iar toți pacienții au putut părăsi clinica în condiții de siguranță la 3 ore după administrarea Spravato.<sup>4</sup>
- Din cauza riscului de sedare, disociere și hipertensiune arterială, pacienții trebuie monitorizați de către un profesionist în domeniul sănătății până când sunt considerați stabili clinic.<sup>1</sup>
- Decizia privitoare la momentul în care pacientul este considerat stabil din punct de vedere clinic trebuie luată de către medicul curant cu ajutorul „Listei de verificare pentru profesioniștii în domeniul sănătății”, pe care ați primit-o împreună cu acest ghid.



**Conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje necesită vigilență mentală și coordonare motorie completă. Dacă pacienții nu sunt internați în spital, instruiți-i să nu desfășoare astfel de activități până în ziua următoare administrării Spravato, după un somn odihnitor.**



## → Stările disociative tranzitorii și tulburările de percepție

### **Ce sunt stările disociative tranzitorii și tulburările de percepție (disociere)?**

Disocierea este un termen care reunește o gamă de simptome.\* Printre acestea se numără: distorsionări tranzitorii ale timpului și spațiului, modificări de percepție tactilă, vizuală sau auditivă (de exemplu, sunete care par mai puternice, culori mai luminoase) sau senzația subiectivă de separare de mediul înconjurător sau de propriul corp.

Unele persoane au descris experiența ca și cum ar observa totul prin ochii altei persoane. Disocierea nu este o stare psihotică. Alte persoane au descris-o ca pe o experiență pozitivă sau negativă, dar în cadrul studiilor clinice, aceste simptome au fost temporare și de obicei s-au redus ca intensitate după administrarea repetată a Spravato.<sup>1</sup>

\*inclusiv amnezie, depersonalizare, derealizare și tulburare de identitate \*



## Care sunt dovezile disocierii sub tratament cu Spravato?

- În studiile clinice de fază 3, 27% dintre pacienți au prezentat disociere după administrarea Spravato, conform raportării reacțiilor adverse (Figura 2A).<sup>1</sup>
- În cadrul studiilor clinice de fază 3, majoritatea reacțiilor adverse corelate cu disocierea au fost considerate ușoare sau moderate ca intensitate, doar <4% dintre acestea fiind raportate ca severe.<sup>1</sup>
- Într-un studiu clinic pe termen lung în DRT, mai puțin de 1% dintre pacienți au prezentat simptome disociative suficient de severe încât să întrerupă administrarea Spravato.<sup>5</sup>
- De obicei, simptomele disociative s-au remis la 1,5 ore după administrarea dozei (Figura 2B), iar severitatea acestora a avut tendința de a se diminua în timp, după administrări repetate.<sup>1</sup>

Din totalul pacienților care au participat la studiile clinice de fază 3 cu Spravato, 10 pacienți au primit medicație pentru simptomele disociative. Nu s-au utilizat medicamente specifice pentru tratamentul disocierii, ci pentru agitație sau anxietate.<sup>6,7</sup>

În studiile clinice de fază 3, disocierea a fost evaluată și cu ajutorul scorului CADSS (Scala stărilor disociative instrumentată de clinician, Clinician-Administered Dissociative States Scale)<sup>8</sup> pentru a evalua severitatea și evoluția în timp a oricărei experiențe disociative.

- Severitatea disocierii, evaluată prin scorul CADSS, a avut tendința de scădere în timp odată cu repetarea tratamentului cu Spravato (Figura 2C).<sup>9</sup>
- Într-un studiu clinic cu doză fixă în DRT, o proporție ușor mai mare de pacienți din grupul care a primit doza de 84 mg a avut simptome disociative mai intense, comparativ cu grupul care a primit doza de 56 mg.<sup>10</sup>

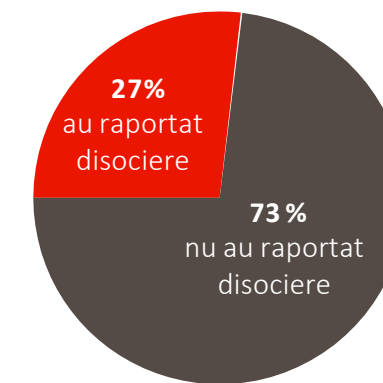
O analiză post-hoc\* a arătat că, dacă un pacient acuză simptome disociative în săptămâna 1, de regulă va prezenta astfel de simptome și în săptămânile 2-4. Pe de altă parte, dacă un pacient nu prezintă simptome disociative în săptămâna 1, cel mai adesea nu va prezenta astfel de simptome nici în săptămânile 2-4.<sup>11</sup>

O altă analiză post-hoc a arătat că cele mai frecvente domenii CADSS la pacienții cu simptome disociative raportate de clinician au fost modificări ale senzațiilor corporale, modificările generale de percepție și o senzație generală de detașare de propria experiență (depersonalizare).<sup>12</sup>

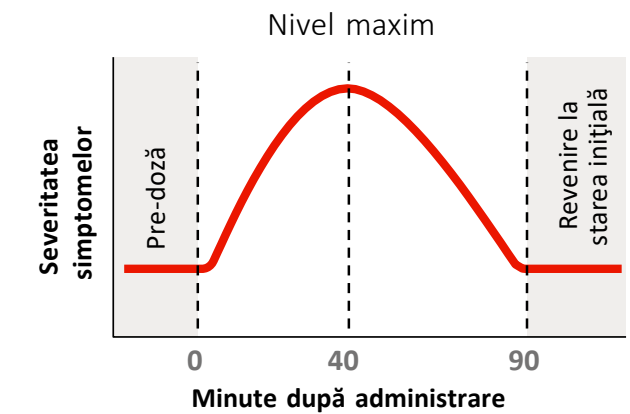
\*Conform studiilor clinice TRANSFORM 1 și 2 realizate la pacienți cu DRT.

Figura 2

### A. Pacienții care au raportat simptome disociative<sup>1</sup>

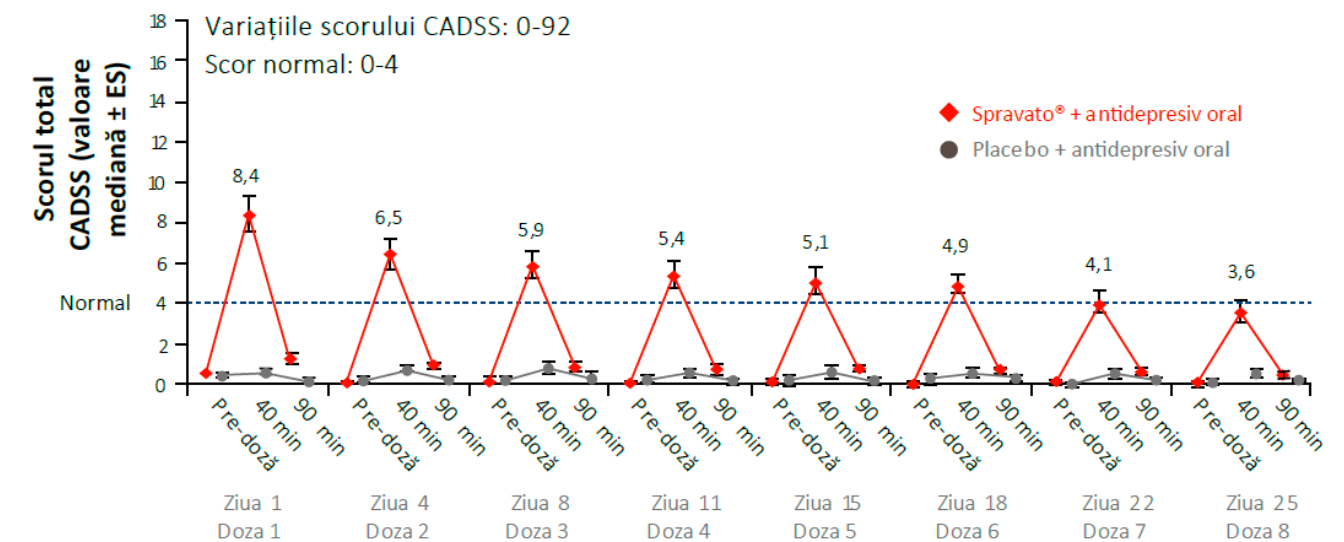


### B. Simptomele disociative au fost de regulă tranzitorii<sup>4</sup>



### C. Severitatea simptomelor disociative a scăzut în timp<sup>9,15</sup>

#### STUDIUL CLINIC TRANSFORM-2





## Care sunt persoanele cu risc de simptome disociative?

**Este important să verificați istoricul medical al pacientului, pentru a anticipa riscul acestuia de a prezenta simptome disociative.**

Simptomele disociative apar mai frecvent la persoanele cu antecedente de:<sup>8,13</sup>

- tulburare de stres posttraumatic (TSPT)
- maltratare sau evenimente traumatice în copilărie
- tulburări de alimentație
- abuz de substanțe (inclusiv alcool)
- alexitimie
- tulburări de anxietate și dispoziție
- ideeație suicidară.

## Evaluarea și tratamentul simptomelor disociative

Nu există recomandări specifice pentru tratamentul simptomelor disociative; cu toate acestea, profesioniștii în domeniul sănătății implicați în studiile clinice cu Spravato au identificat următoarele măsuri utile:

- Înainte de administrare
  - Informați pacientul că ar putea experimenta stări disociative, dar asigurați-l că simptomele vor dispărea relativ rapid și că ar putea fi o experiență pozitivă sau negativă.
  - Administrați Spravato într-un ambient sigur, confortabil și liniștit; poate fi utilă evitarea luminii puternice sau a multor stimuli concomitenți.
  - Sugerați pacientului să se concentreze asupra unor gânduri plăcute sau să asculte muzică în timpul administrării tratamentului.
- După administrare
  - Identificați simptomele disociative dacă pacientul le relatează sau se comportă într-un mod sugestiv pentru astfel de simptome.
  - Oferiți pacientului sprijin și asistență dacă își exprimă îngrijorarea în timp ce experimentează simptome disociative.
  - Deși majoritatea cazurilor de disociere din studiile clinice cu Spravato nu au necesitat intervenție farmacologică,<sup>6,7</sup> prescrierea de benzodiazepine conform indicației clinice poate fi utilă la pacienții cu un grad înalt de anxietate.
  - În cazul prezenței simptomelor disociative vizuale, pacientul va fi sfătuit să nu închidă ochii.
  - Dacă pacientul prezintă într-adevăr simptome disociative, asigurați-l că acestea se vor ameliora relativ rapid.
  - Monitorizați pacientul până când îl considerați stabil din punct de vedere clinic.



**Conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje necesită vigilență mentală și coordonare motorie completă. Dacă pacienții nu sunt internați în spital, instruiți-i să nu desfășoare astfel de activități până în ziua următoare administrării Spravato, după un somn odihnitor.**



## → Perturbări ale stării de conștiență (sedare)

### Care sunt dovezile că administrarea Spravato se asociază cu perturbări ale stării de conștiență?

Expresia „perturbări ale stării de conștiență” reunește o serie de simptome raportate, de la sedare, modificarea stării de conștiență, fluctuații ale stării de conștiență, scăderea nivelului de conștiență până la pierderea acesteia, letargie, somnolență, sopor și stupoare.<sup>14</sup>

- În studiile clinice din DRT, conform raportării reacțiilor adverse, 21,7% dintre pacienți au prezentat „perturbări ale stării de conștiență” (termen ce include o serie de simptome\*) după administrarea Spravato; 94,8% dintre aceste evenimente au fost raportate ca fiind ușoare sau moderate.<sup>14</sup>
- Cinci pacienți au întrerupt studiile clinice de fază 3 din DRT † din cauza evenimentelor de tip „perturbarea stării de conștiență”. ‡<sup>14</sup>
- În studiile clinice realizate la pacienți cu DRT, sedarea s-a instalat la scurt timp după administrare și a atins pragul maxim la 30-45 de minute după administrarea Spravato.<sup>15</sup>

\*Conform terminologiei MedDRA, sedare, alterarea stării de conștiență, fluctuații ale stării de conștiență, scăderea nivelului de conștiență, pierderea conștienței, letargie, somnolență, sopor sau stupoare.<sup>14</sup>

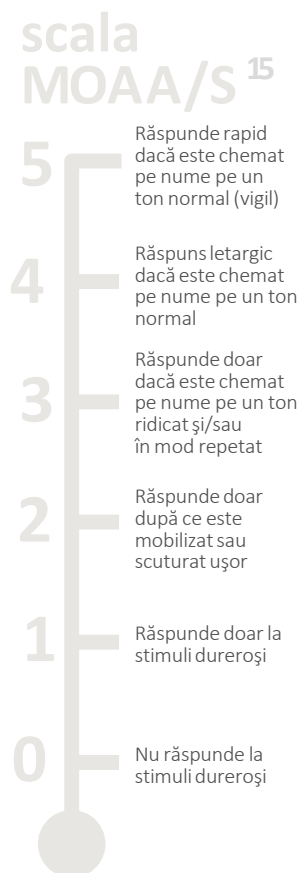
†Toate în studiul clinic SUSTAIN-2; în studiile TRANSFORM-1, -2 sau -3 sau SUSTAIN-1 nu au existat cazuri de întrerupere a tratamentului din cauza „perturbărilor stării de conștiență”.<sup>14</sup>

‡Conform terminologiei MedDRA, sedare, somnolență sau scăderea nivelului de conștiență.<sup>14</sup>

## Care sunt dovezile că administrarea Spravato se asociază cu sedare?

Sedarea este un termen ce reunește un spectru de simptome ce variază de la somnolență ușoară până la pierderea conștienței sau anestezie.<sup>16</sup> În studiile clinice, efectele sedative s-au remis de obicei în maximum 1,5 ore de la administrarea dozei. Toate cazurile de sedare s-au rezolvat spontan; nu au fost observate simptome de disconfort respirator, iar parametrii hemodinamici s-au menținut în limite normale.<sup>1</sup>

- Sedarea a fost evaluată în detaliu în cadrul studiilor clinice cu Spravato folosind scala MOAA/S (scala modificată de evaluare a vigilenței și sedării de către observator, Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation).<sup>15</sup>
  - Incidența sedării moderate sau severe, definită printr-un scor MOAA/S  $\leq 3$ , a fost de 8-18,4% la pacienții tratați cu Spravato comparativ cu 0,9-2,7% la pacienții tratați cu placebo (Figura 3).<sup>14,17-19</sup>
  - În studiile clinice din DRT, în majoritatea cazurilor sedarea a fost ușoară (scor MOAA/S de 4) și doar 11 pacienți tratați cu Spravato au prezentat sedare severă (scor MOAA/S de 0 sau 1).<sup>15</sup>
  - În studiile clinice care susțin indicația UP-TDM, a existat un singur caz de sedare profundă (scor MOAA/S  $\leq 1$ ) în rândul pacienților tratați cu Spravato.<sup>7</sup>
  - Un mecanism important pentru unele dintre valorile extreme ale gradului de sedare poate fi utilizarea concomitentă de benzodiazepine.<sup>15</sup>
  - O analiză post-hoc\* realizată la pacienți cu DRT a arătat că dacă un pacient prezintă somnolență (simptom de sedare) în prima săptămână, adesea va prezenta somnolență și în săptămânile următoare. Pe de altă parte, dacă un pacient nu acuză somnolență în săptămâna 1, adesea nu va prezenta acest simptom nici în săptămânile 2-4.<sup>11</sup>



## Care sunt persoanele la care există risc de sedare?

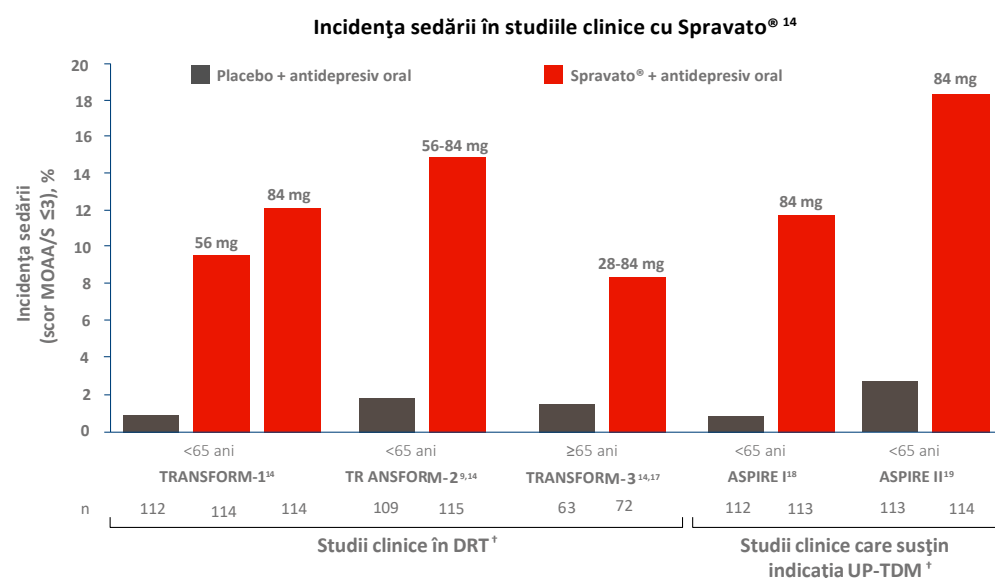
### Care sunt factorii de risc pentru sedare?

- Anumite medicamente deprimante ale sistemului nervos central (SNC), cum ar fi benzodiazepinele sau opioidele, pot favoriza sedarea. Dacă pacientul dumneavoastră primește aceste medicamente, monitorizați îndeaproape semnele de sedare după administrarea Spravato.<sup>1</sup>
- De asemenea, alcoolul poate crește gradul de sedare; prin urmare, instruiți pacienții să evite consumul de alcool cu o zi înainte și după tratamentul cu Spravato.
- Pacienții cu anumite afecțiuni medicale pot avea risc crescut de sedare și necesită precauții speciale înainte de inițierea tratamentului cu Spravato. Pentru mai multe detalii, consultați capitolul intitulat „Afecțiuni ce necesită precauții speciale” de la pagina 8.



**Luați în considerare raportul risc/beneficiu terapeutic pentru fiecare pacient în parte înainte de a iniția tratamentul cu Spravato.**

Figura 3



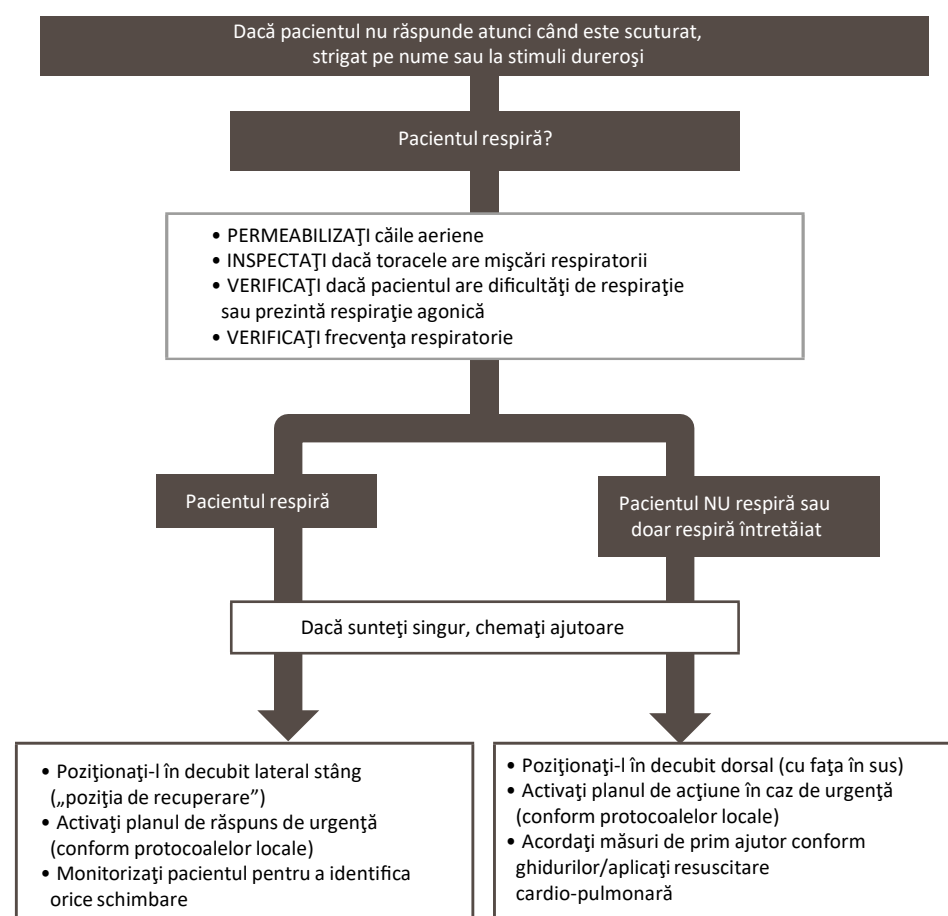
\*Conform studiilor clinice TRANSFORM-1 și 2.

<sup>†</sup>Studiile clinice în DRT și studiile clinice care susțin indicația UP-TDM au inclus populații diferite de pacienți, prin urmare nu se poate realiza comparația directă a datelor.

## Evaluarea și tratamentul sedării

- Înainte de administrare
  - Evaluați medicația concomitentă și raportul risc/beneficiu terapeutic pentru fiecare pacient înainte de a iniția tratamentul cu Spravato.
  - Luați măsuri pentru a monitoriza îndeaproape pacientul dacă oricare dintre medicamentele pe care le ia îi poate crește riscul de sedare.
  - Informați pacientul că ar putea prezenta simptome de sedare și asigurați-l că acestea vor dispărea relativ rapid.
  - Administrați Spravato într-un ambient sigur și liniștit.
- După administrare
  - După administrarea Spravato, pacientul va fi monitorizat de un profesionist în domeniul sănătății.
  - Gradul potențial de sedare va fi evaluat cu regularitate prin aprecierea răspunsului pacientului la stimuli.
  - În cazul pierderii conștienței, pacientul va fi monitorizat îndeaproape pentru a se identifica semnele de deprimare respiratorie și modificarea parametrilor hemodinamici (a se vedea Figura 4 pentru recomandări în acest sens).
  - Monitorizați pacientul până când decideți că poate părăsi clinica în condiții de siguranță.

**Figura 4: Măsuri recomandate în caz de urgență**<sup>20</sup>

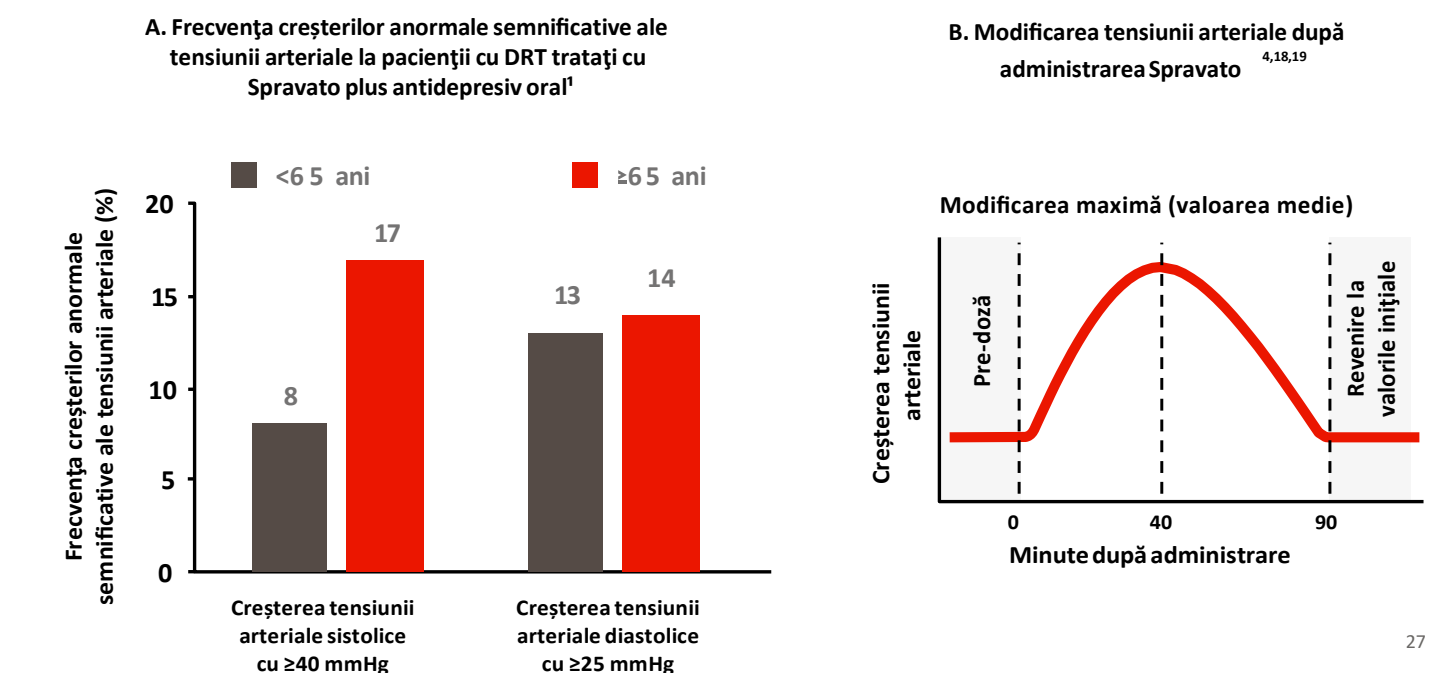


## → Hipertensiunea arterială

### Care sunt dovezile că administrarea Spravato se asociază cu hipertensiune arterială?

- Administrarea Spravato poate crește temporar valorile tensiunii arteriale, timp de aproximativ 1–2 ore.<sup>1</sup>
  - În studiile clinice din DRT, frecvența creșterilor anormale ale tensiunii arteriale (creșterea TA sistolice cu  $\geq 40$  mmHg; creșterea TA diastolice cu  $\geq 25$  mmHg) a fost mai mare la pacienții în vârstă ( $\geq 65$  ani) comparativ cu pacienții cu vârste sub 65 de ani (Figura 5A).<sup>1</sup>
  - În studiile clinice din DRT, incidența creșterii tensiunii arteriale sistolice (la valori  $\geq 180$  mmHg) a fost de 3%, iar a creșterii tensiunii arteriale diastolice (la valori  $\geq 110$  mmHg) a fost de 4% la pacienții tratați cu Spravato în asociere cu un antidepresiv oral.<sup>1</sup>
  - Într-un studiu clinic pe termen lung în DRT, mai puțin de 1% dintre pacienți au întrerupt Spravato din cauza hipertensiunii arteriale.<sup>5</sup>
  - În studiile clinice care susțin indicația UP-TDM, Spravato a demonstrat un profil de siguranță similar celui din studiile clinice din DRT.<sup>18,19</sup>
- Similar simptomelor dissociative, creșterea tensiunii arteriale a fost maximă la 40 de minute după administrare și în general a revenit la valorile inițiale la 1,5 ore după administrarea dozei în studiile clinice realizate la pacienții cu DRT (Figura 5B).<sup>4</sup> Același tipar a fost observat în studiile clinice care susțin indicația UP-TDM.<sup>18,19</sup>
  - Reacțiile adverse de tipul hipertensiunii arteriale au fost tranzitorii și în majoritatea cazurilor ușoare până la moderate ca severitate.<sup>21</sup>

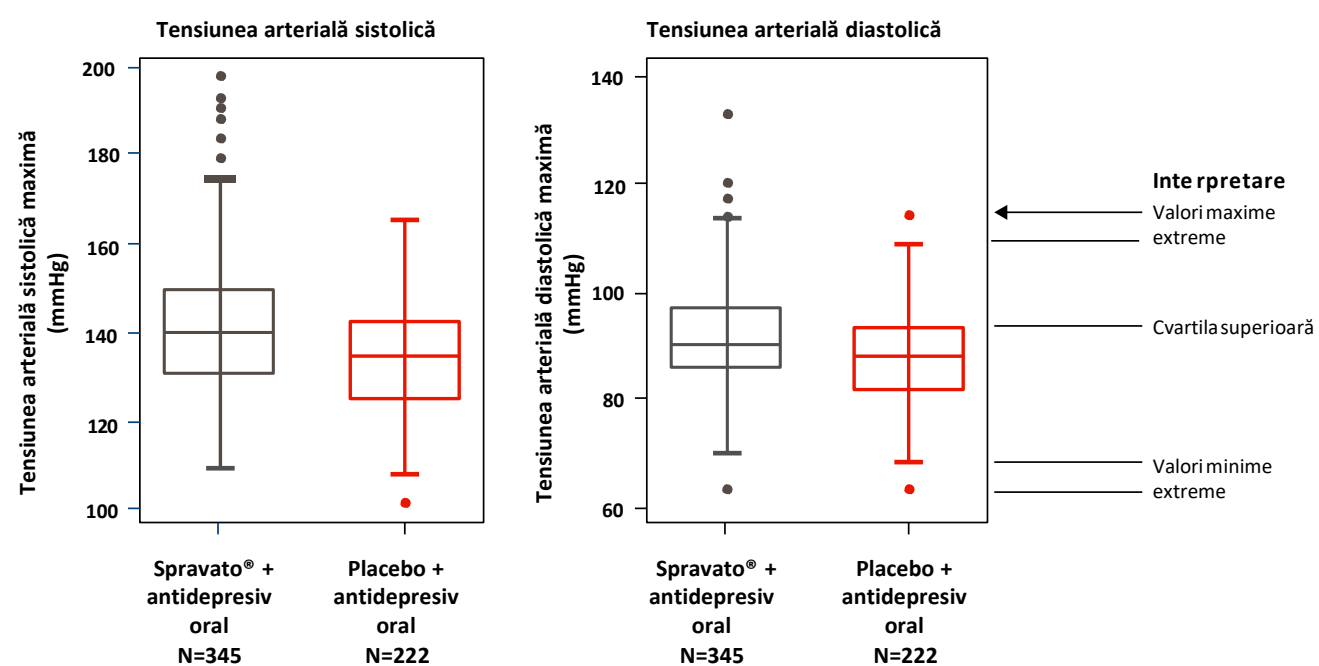
Figura 5



- La pacienții tratați cu Spravato plus antidepresiv oral în cadrul studiilor clinice din DRT, creșterile tensiunii arteriale în timp au fost de:<sup>1</sup>
  - aproximativ 7-9 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și de 4-6 mmHg pentru cea diastolică la 40 de minute după administrarea dozei
  - aproximativ 2-5 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și de 1-3 mmHg pentru cea diastolică la 1,5 ore după administrarea dozei.
- Valorile maxime ale tensiunii arteriale la pacienții cu DRT și vârste cuprinse între 18 și 64 de ani tratați cu Spravato sunt ilustrate în Figura 6.<sup>21</sup>

**Figura 6**

**Valorile medii ale tensiunii arteriale maxime post-administrare<sup>\*,21</sup>**



\* Rezultate cumulate din faza de inducție a studiilor dublu-orb cu durată de 4 săptămâni la pacienți cu DRT și vârste cuprinse între 18 și 64 de ani.



## Care sunt persoanele cu risc de hipertensiune arterială?

### Contraindicații

- Spravato este contraindicat la pacienții pentru care creșterea tensiunii arteriale sau a presiunii intracraniene prezintă un risc major,<sup>1</sup> inclusiv:
  - pacienți cu boală vasculară anevrismală (inclusiv la nivel intracranian, al aortei toracice sau abdominale sau al vaselor arteriale periferice)
  - pacienți cu antecedente de hemoragie intracerebrală
  - pacienți cu un eveniment cardiovascular recent (în ultimele 6 săptămâni), inclusiv infarct miocardic.

**Este important ca antecedentele medicale complete ale fiecărui pacient ce poate primi Spravato să fie cunoscute, pentru a evalua raportul individual risc/beneficiu al administrării Spravato, precum și riscul de hipertensiune arterială.**

- Pacienții cu anumite afecțiuni medicale pot avea un risc crescut de hipertensiune arterială și necesită o evaluare atentă înainte de inițierea tratamentului cu Spravato.<sup>1</sup> Pentru mai multe detalii, consultați capitolul „Afecțiuni ce necesită precauții speciale” de la pagina 8.
- Tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape atunci când esketamina este utilizată concomitent cu medicamente psihostimulante (de exemplu, amfetamine, metilfenidat, modafinil, armodafinil) sau alte medicamente care pot crește tensiunea arterială (de exemplu, derivați de xantină, ergometrină, hormoni tiroidieni, vasopresină sau inhibitori de monoaminoxidază, cum ar fi tranilcipromină, selegilină sau fenelzină).<sup>1</sup>



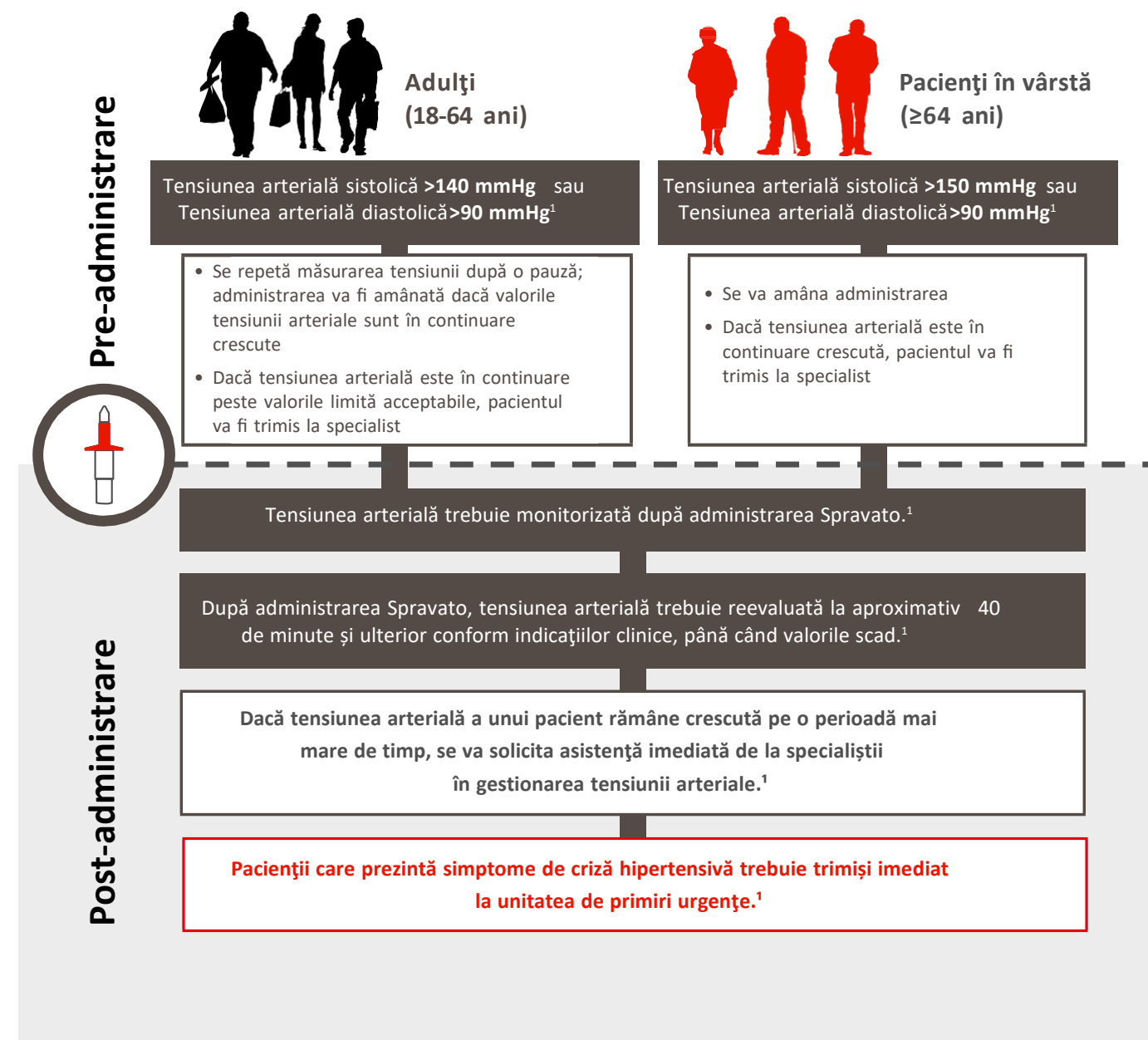
## Evaluarea și monitorizarea hipertensiunii arteriale

- Înainte de administrare
  - Tensiunea arterială trebuie măsurată înainte de administrarea Spravato.
  - Dacă tensiunea arterială a pacientului este crescută (a se vedea Figura 7 pentru valorile normale), măsurătoarea se va repeta.
  - Dacă tensiunea arterială a pacientului este în continuare crescută, se vor lua în considerare intervenții farmacologice sau ale stilului de viață pentru a reduce tensiunea arterială înainte de inițierea tratamentului cu Spravato.
  - Înainte de a decide dacă tratamentul cu Spravato trebuie amânat, se va lua în considerare medicația concomitentă a pacientului și se va evalua raportul risc/beneficiu terapeutic pentru fiecare pacient.
- După administrare
  - Tensiunea arterială va fi măsurată la aproximativ 40 de minute după administrare.
  - În caz de creștere a valorilor tensionale:
    - » tensiunea arterială trebuie reevaluată (cel puțin înainte ca pacientul să părăsească în siguranță clinica) pentru a confirma revenirea acesteia la valori stabile și corespunzătoare
    - » dacă este necesar (de exemplu, dacă tensiunea arterială rămâne crescută timp de peste 90 de minute), se va recurge la consult cardiologic pentru a analiza necesitatea unui medicament antihipertensiv cu acțiune rapidă, iar pacientul va fi monitorizat continuu până când tensiunea arterială revine la valori stabile și corespunzătoare. Mai multe informații referitoare la tratamentul hipertensiunii arteriale se regăsesc în ghidurile Societății Europene de Cardiologie (SEC) ([www.escardio.org](http://www.escardio.org))
    - » dacă tensiunea arterială a unui pacient rămâne crescută, se va solicita asistență imediată de la specialiștii în gestionarea tensiunii arteriale.

### Care sunt semnele episodului hipertensiv

- Monitorizați apariția semnelor unui episod hipertensiv, ce pot include:<sup>22</sup>
  - cefaleea
  - durerea toracică
  - dispneea
  - vertijul
  - greața.
- Pacienții care prezintă simptome de criză hipertensivă trebuie trimiși imediat la unitatea de primiri urgențe.

## Figura 7. Monitorizarea și tratamentul hipertensiunii arteriale



### Administrarea Spravato este asociată cu alte reacții adverse cardiovasculare?

- Alte reacții adverse cardiovasculare nu au fost considerate riscuri identificate semnificative din punct de vedere clinic.<sup>21</sup>
- În studiile de fază 3 în DRT, proporția pacienților care au prezentat reacții adverse de tipul anomaliilor frecvenței cardiace după administrarea Spravato a fost redusă (3%).<sup>21</sup>
- În cadrul programului de dezvoltare clinică a Spravato în DRT nu s-au observat efecte relevante clinic asupra parametrilor ECG.<sup>21</sup>



## → Abuzul de medicamente

### Care sunt dovezile că administrarea Spravato se asociază cu abuzul de substanțe?

- Ketamina, amestec racemic de arketamină și esketamină<sup>1</sup> are un potențial binecunoscut de abuz ca drog recreațional.<sup>23</sup> Spravato conține esketamină și poate fi obiectul abuzului sau al deturnării.<sup>1</sup>
- Totuși, în cadrul studiilor clinice de fază 3 în DRT nu s-au raportat evenimente de tipul comportamentului de căutare a medicamentului (de exemplu, cereri de modificare a dozei și/sau deturnarea truselor de tratament).<sup>24</sup>
- În practică, potențialul de abuz al Spravato este redus la minimum datorită faptului că administrarea are loc sub supravegherea directă a unui profesionist din domeniul sănătății.<sup>1</sup>
- Într-un studiu privind potențialul de abuz efectuat la policonsumatori de droguri recreaționale (n=41), dozele unice de spray nazal cu esketamină (84 mg și 112 mg) și ketamină administrată intravenos la grupul de control pozitiv (0,5 mg/kg în perfuzie timp de 40 de minute), au condus la scoruri semnificativ mai mari comparativ cu placebo pentru evaluările subiective ale „apetitului pentru drog” și alte variabile ale efectelor subiective ale drogului.<sup>1</sup>
- Pe baza rezultatelor PWC-20\*, nu există dovezi din studiile clinice realizate în DRT care să sugereze existența unui sindrom distinct de sevraj după întreruperea tratamentului cu Spravato.<sup>24</sup>
- Au fost examinate datele referitoare la apariția reacțiilor adverse la nivelul SNC și a celor sugestive pentru abuzul de medicament din toate studiile clinice cu Spravato în DRT. Cele mai frecvente reacții adverse după administrarea dozei care ar putea fi asociate cu abuzul de medicament au fost amețeala, somnolența și disocierea.<sup>24</sup>
  - Simptomele au fost raportate cu precădere la scurt timp după administrarea Spravato, au fost temporare și autolimitate și de intensitate ușoară sau moderată.<sup>24</sup>

### Reducerea la minimum a riscului de abuz de medicament

- Potențialul de abuz, utilizare incorectă și deturnare a Spravato este redus la minimum datorită faptului că administrarea are loc sub supravegherea directă a unui profesionist din domeniul sănătății.<sup>1</sup>
- Spravato se administrează doar în cadrul instituțiilor medicale, sub supravegherea directă a unui profesionist din domeniul sănătății; pacienții nu pot utiliza Spravato la domiciliu.
  - În majoritatea țărilor europene, Spravato este un medicament controlat, cu reglementări stricte de aprovizionare și achiziție.
  - După utilizare, spray-ul nazal de unică folosință conține produs rezidual minim și trebuie eliminat cu precauție, în conformitate cu reglementările locale.
- Spravato se administrează în doze mici și cu frecvență redusă (28–84 mg de două ori pe săptămână în faza de inducție, cu cele mai frecvente administrări, urmată de reducere treptată până la administrarea o dată la 2 săptămâni).<sup>1</sup> În schimb, utilizarea fără prescripție medicală a ketaminei poate varia de la 10–250 mg la consumatorii recreaționali,<sup>25</sup> până la 4000 mg la consumatorii experimentați.<sup>26</sup>
- Într-un studiu clinic pe termen lung în DRT, 38% dintre pacienții tratați cu Spravato și-au redus frecvența de administrare de la o dată pe săptămână la o dată la 2 săptămâni; pe baza scorurilor pentru depresie, unii pacienți (24%) au continuat administrarea săptămânală, iar alții (38%) au continuat tratamentul cu frecvențe variabile.<sup>5</sup>
- În cadrul studiilor clinice de fază 3 cu Spravato în DRT nu s-au raportat cazuri de pacienți care să solicite creșterea dozei sau a frecvenței de administrare (un potențial indicator precoce al comportamentului de căutare a medicamentului).<sup>24</sup>

\*Domeniul 20 al scorului de evaluare a sevrajului de către medic (Physician Withdrawal Checklist 20-Item) (evaluat doar în studiile clinice din DRT din cauza duratei scurte, de 4 săptămâni, a studiilor clinice care susțin indicația UP-TDM).



## Care sunt persoanele cu risc de abuz de medicament?

- Înainte de administrarea Spravato, trebuie evaluat riscul de abuz sau utilizare incorectă pentru fiecare pacient. Persoanele cu antecedente de abuz sau dependență de substanțe pot fi expuse unui risc mai mare de abuz sau utilizare incorectă a Spravato.<sup>1</sup>

### Evaluarea și monitorizarea semnelor de abuz de medicament

- Pacienții cărora li se administrează Spravato trebuie monitorizați pentru a depista dezvoltarea comportamentelor sau a afecțiunilor de abuz sau utilizare incorectă, inclusiv comportamentul de căutare a medicamentului pe durata tratamentului.
- Semnele de abuz pot include: tentativă de deturnare (încercarea de a obține mai multe sprayuri nazale), comportament de căutare a medicamentului (solicitarea de creștere a dozei sau a frecvenței de administrare a Spravato fără să existe o indicație medicală) și alte simptome de sevraj sau apetit pentru medicament. Dacă pacienții prezintă cistită interstițială, acesta poate fi un semn că abuzează de k etamină obținută în mod ilicit (în niciunul dintre studiile clinice nu au existat cazuri de cistită interstițială asociate cu administrarea Spravato<sup>1</sup>).
- Dacă suspectați abuzul de medicamente, monitorizați simptomele și consultați forurile și specialiștii de profil de la nivel local.

## Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Spravato (esketamină), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 011478 - București

Fax: +4 0213 163 497

tel: + 4 021 317 11 02

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de

punere pe piață, la următoarele date de contact: **Johnson&Johnson Romania SRL**, Str. Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park, Corpul B3, Etaj 3, Camera 1, Corpul B4, Etaj 3 și Corpul L B, Etaj 3, Sector 1, 013714, București, România, Tel: +4 021 207 1800, Fax: +4 021 207 1804, e-mail: [safetyjc-romania@its.jnj.com](mailto:safetyjc-romania@its.jnj.com)

## Schema de reducere la minimum a riscurilor

Pregătire	Pre-administrare	Post-administrare	Încheierea perioadei de monitorizare
<ul style="list-style-type: none"><li>• Se vor evalua cu atenție pacienții eligibili, luând în considerare comorbiditățile, medicația concomitentă și riscul individual al pacienților pentru cele patru riscuri identificate</li><li>• Cele patru riscuri identificate vor fi discutate cu fiecare pacient în parte și li se vor explica simptomele pe care le-ar putea prezenta</li><li>• Pacientul va fi instruit să evite:<ul style="list-style-type: none"><li>- Consumul de alimente cu 2 ore înainte de administrare</li><li>- Utilizarea medicamentelor cu corticosteroizi sau decongestionante sub formă de spray nazal cu o oră înainte de administrare</li><li>- Consumul de lichide cu 30 de minute înainte de administrare</li></ul></li><li>• Dacă nu este internat în spital, pacientul va fi instruit ca după administrarea Spravato să ajungă la domiciliu folosind un mijloc de transport public sau să fie condus de altă persoană</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Spravato se va administra într-un ambient sigur și liniștit</li><li>• Se va măsura tensiunea arterială, confirmându-se că valorile măsurate sunt în limitele acceptabile</li><li>• Pacientul trebuie să confirme că știe să-și administreze Spravato</li><li>• Înainte de administrarea Spravato, se va confirma că pacientul a evitat:<ul style="list-style-type: none"><li>- Consumul de alimente în ultimele 2 ore</li><li>- Utilizarea unui spray nazal cu corticosteroid sau decongestionant în ultima oră</li><li>- Consumul de lichide în ultimele 30 de minute</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientul va fi monitorizat pentru identificarea eventualelor reacții adverse</li><li>• Tensiunea arterială a pacientului va fi reevaluată la aproximativ 40 de minute după administrarea dozei complete de Spravato și ulterior conform indicațiilor clinice</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Folosiți „Lista de verificare pentru profesioniștii în domeniul sănătății” anexată ghidului de față pentru a determina când pacientul este considerat stabil din punct de vedere clinic</li><li>• Confirmați că tensiunea arterială are valori acceptabile</li><li>• Dacă pacientul nu este internat în spital:<ul style="list-style-type: none"><li>- Asigurați-vă că pacientul este stabil din punct de vedere clinic înainte de a părăsi clinica</li><li>- Verificați cum se simte pacientul înainte ca acesta să plece</li><li>- Asigurați-vă că pacientul nu va conduce vehicule și va părăsi clinica în condiții de siguranță, folosind mijloace de transport în comun, sau va fi condus de altă persoană până la domiciliu</li></ul></li></ul>



**Conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje necesită vigilență mentală și coordonare motorie completă. Dacă pacienții nu sunt internați în spital, instruiți-i să nu desfășoare astfel de activități până în ziua următoare administrării Spravato, după un somn odihnitor.**

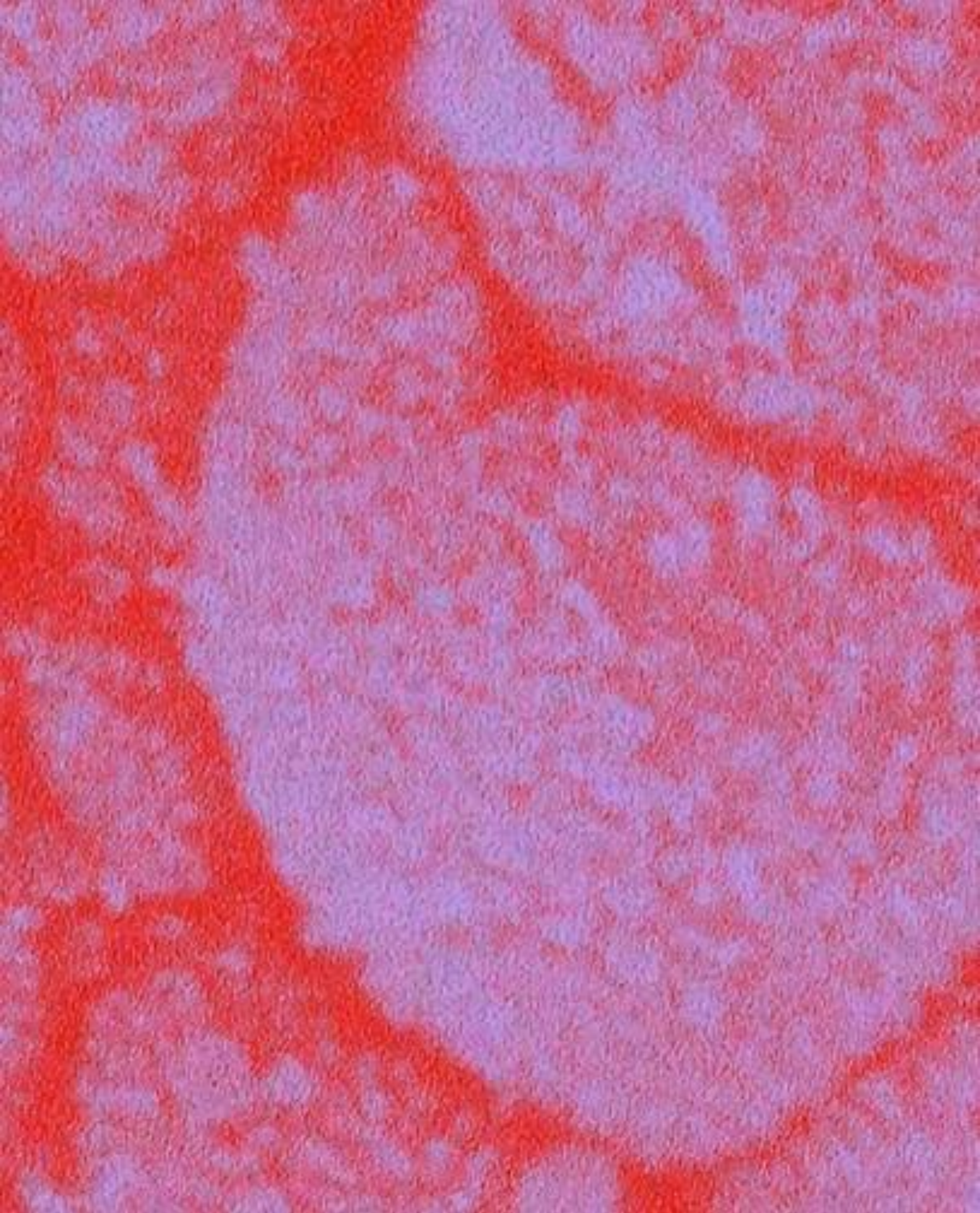
## Referințe

1. Rezumatul caracteristicilor produsului Spravato® (esketamină), ultima versiune revizuită.
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 advisory committee presentation 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf>. Accessed July 2024.
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.

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă: PS, PR.

Pentru informații complete de prescriere, vă rugăm să citiți Rezumatul Caracteristicilor produsului Spravato. Acesta este un material promoțional destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății.

Versiune aprobată de ANMDMR în ianuarie 2025



**Johnson&Johnson**

Johnson&Johnson Romania S.R.L.  
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,  
Corpul B3, Etaj 3, Camera 1, Corpul B4, Etaj 3  
și Corp LB, Etaj 3, Sector 1,  
013714 București, România  
Tel. 021 207 18 00; Fax 021 207 18 11  
[www.janssen.com/romania](http://www.janssen.com/romania)