

De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Spravato®. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Spravato te waarborgen (RMA versie 12/2024).

Spravato®

(esketamine) neusspray

Brochure voor professionele zorgverleners



Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van esketamine bij zwangere vrouwen. Als een vrouw zwanger wordt terwijl ze wordt behandeld met Spravato, dient de behandeling te worden beëindigd en dient de patiënt zo snel mogelijk te worden ingelicht en geadviseerd over het mogelijke risico voor de foetus en de klinische/therapeutische opties.

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP vooraleer Spravato voor te schrijven. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "Zoek informatie over een vergund geneesmiddel".



Inhoud

Inleiding	2
Indicaties	2
Wat is Spravato?	3
Hoe werkt Spravato?	3
Hoe wordt Spravato toegediend?	4
Eisen aan de zorginstelling voor toediening van Spravato	5
Aandoeningen die bijzondere aandacht vereisen	6
Controle van patiënten voor en na toediening van Spravato	6
Einde van de observatieperiode	7
Dissociatie	
Voorbijgaande dissociatieve toestanden en waarnemingsstoornissen	8
Wat zijn voorbijgaande dissociatieve toestanden en waarnemingsstoornissen (dissociatie)?	8
Welke aanwijzingen zijn er voor dissociatie als bijwerking van Spravato?	9
Bij wie is er risico op dissociatie?	10
Hoe is dissociatie vast te stellen en te behandelen?	11
Bewustzijnsstoornissen (sedatie)	12
Welke aanwijzingen zijn er voor bewustzijnsstoornissen als bijwerking van Spravato?	12
Bij wie is er risico op sedatie?	12
Hoe is sedatie vast te stellen en te behandelen?	13
Verhoogde bloeddruk	14
Welke aanwijzingen zijn er voor verhoogde bloeddruk als bijwerking van Spravato?	14
Bij wie is er risico op verhoogde bloeddruk?	15
Hoe wordt de bloeddruk gemeten en gemonitord?	15
Geneesmiddelmisbruik	18
Welke aanwijzingen zijn er voor geneesmiddelmisbruik met Spravato?	18
Hoe is geneesmiddelmisbruik zoveel mogelijk te voorkomen?	18
Bij wie is er risico op geneesmiddelmisbruik?	19
Tijdpad voor risicominimalisatie	20
Melding van vermoedelijke bijwerkingen	22
Referenties	22

Inleiding

Indicaties

Therapieresistente depressie

Spravato is - in combinatie met een SSRI of een SNRI - geïndiceerd voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva.

Psychiatrische noodsituatie

Spravato is - in combinatie met een oraal antidepressivum - geïndiceerd bij volwassenen met een matige tot ernstige depressieve stoornis als acute kortdurende behandeling voor snelle vermindering van depressieve symptomen die volgens klinisch oordeel een psychiatrische noodsituatie vormen (zie sectie 5.1 van de SKP voor een beschrijving van de studiegroep).

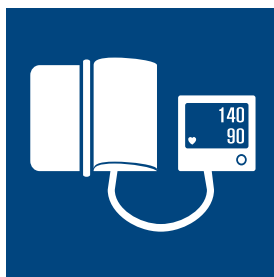
Deze brochure geeft professionele zorgverleners informatie over de vier bekende risico's die kunnen optreden na behandeling met Spravato: voorbijgaande dissociatieve toestanden en waarnemingsstoornissen (dissociatie), bewustzijnsstoornissen (sedatie), verhoogde bloeddruk en geneesmiddelmisbruik. Deze brochure beschrijft de risico's en legt uit hoe deze risico's tot een minimum kunnen worden beperkt en hoe ze kunnen worden behandeld.



Vorbijgaande
dissociatieve toestanden
en waarnemings-
stoornissen



Bewustzijnsstoornissen



Verhoogde
bloeddruk



Geneesmiddelmisbruik

Geef patiënten, hun mantelzorgers en familieleden het advies om de bijbehorende patiëntenbrochure te lezen, zodat ze beter begrijpen welke risico's er kunnen optreden bij behandeling met Spravato.

Wat is Spravato?

Spravato is een N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptorantagonist die - in combinatie met een SSRI of een SNRI - is geïndiceerd voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva.

Daarnaast is Spravato ook geïndiceerd in combinatie met een oraal antidepressivum bij volwassenen met een matige tot ernstige depressieve stoornis als acute kortdurende behandeling voor snelle vermindering van depressieve symptomen die volgens klinisch oordeel een psychiatrische noodsituatie vormen (zie sectie 5.1 van de SKP voor een beschrijving van de studiepopulatie).

Van Spravato mag men niet verwachten dat het specifiek suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag verbetert, noch dat het suïcide zou voorkomen.

Gebruik van Spravato sluit de nood tot hospitalisatie niet uit als die er is volgens klinisch oordeel, ook niet als patiënten verbeteren na een eerste dosis Spravato. De behandeling met Spravato moet altijd deel zijn van een uitgebreider klinisch zorgplan.

Opmerking: Spravato is niet bestudeerd in de context van depressieve stoornis met psychiatrische noodsituatie bij patiënten ouder dan 65 jaar.

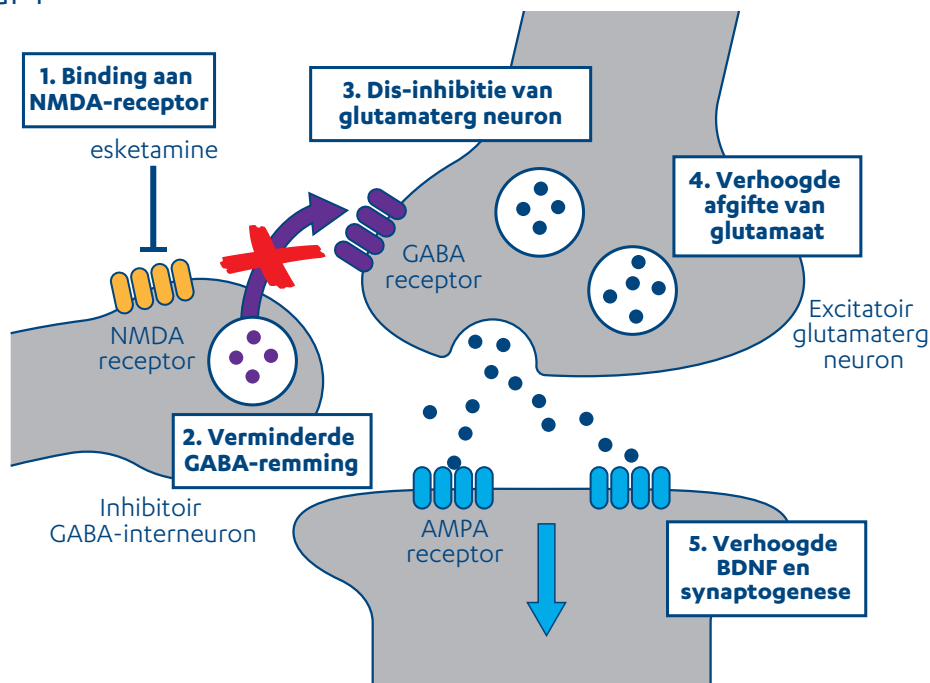
Hoe werkt Spravato?

Esketamine is de S-enantiomeer van racemisch ketamine. Het is een niet selectieve, non competitieve antagonist van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor, een ionotrope glutamaatreceptor (figuur 1).^{1,2}

Door antagonisme op de NMDA-receptor produceert esketamine een voorbijgaande toename in de glutamaatafgifte, hetgeen leidt tot een verhoogde stimulatie van de α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionzuur-receptor (AMPA) en bijgevolg tot verhogingen in neurotrofe signaaloverdracht. Dit kan bijdragen tot het herstel van de synapsfunctie in de hersendelen die betrokken zijn bij de regulatie van stemming en emotioneel gedrag. Herstel van de dopaminerge neurotransmissie in hersendelen die betrokken zijn bij beloning en motivatie, en verminderde stimulatie van hersendelen die betrokken zijn bij anhedonie, kunnen bijdragen tot de snelle respons.^{1,2}

Als gevolg van het werkingsmechanisme van Spravato, gaat het gepaard met bepaalde bijwerkingen, waaronder de vier bekende risico's die hier worden besproken: voorbijgaande dissociatieve toestanden en waarnemingsstoornissen (dissociatie), bewustzijnsstoornissen (sedatie), verhoogde bloeddruk en geneesmiddelmisbruik.

Figuur 1



Hoe wordt Spravato toegediend?

Spravato is bedoeld om door de patiënt zelf te worden toegediend onder direct toezicht van een professionele zorgverlener. Tijdens toediening van Spravato dienen patiënten te zitten met hun hoofd ongeveer 45 graden schuin achterover. Raadpleeg voor alle details de gebruiksaanwijzing voor dosering en toediening of de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP).

De beslissing om Spravato voor te schrijven dient te worden genomen door een psychiater. Controle na toediening dient te worden uitgevoerd door een professionele zorgverlener met ervaring in bloeddrukcontrole.

Na toediening van Spravato kunnen patiënten last hebben van misselijkheid en braken. Daarom dienen patiënten het advies te krijgen minstens 2 uur voor de toediening niet te eten en minstens 30 minuten voor de toediening niet te drinken. Patiënten dienen ook het advies te krijgen binnen 1 uur voor toediening van Spravato geen nasaal corticosteroïd of nasaal decongestivum te gebruiken.



Eén pompje bevat 28 mg esketamine

Elk pompje geeft twee verstuivingen af (voor elk neusgat één verstuiving)

28 mg



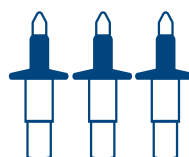
één pompje

56 mg



twee pompjes

84 mg



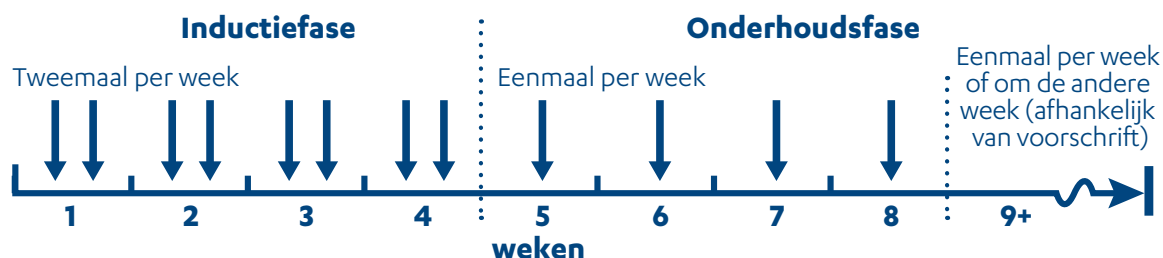
drie pompjes

5 minuten pauze



tussen het gebruik van elk pompje

Dosering van Spravato voor TRD



Eisen aan de zorginstelling voor toediening van Spravato

- Apparatuur voor controle van de bloeddruk in de instelling waar de toediening plaatsvindt.
- Bij behandeling van patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen dienen geschikte reanimatieapparatuur en een professionele zorgverlener getraind in cardiopulmonale reanimatie aanwezig te zijn.

Aandoeningen die bijzondere aandacht vereisen

- Start behandeling met Spravato bij patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen alleen als het voordeel opweegt tegen het risico. Voorbeelden van aandoeningen waarmee men rekening dient te houden, zijn onder andere (maar niet uitsluitend):
 - significante pulmonale insufficiëntie, waaronder COPD
 - slaapapneu met morbide obesitas (BMI ≥ 35)
 - patiënten met ongecontroleerde brady- of tachyarritmieën die leiden tot hemodynamische instabiliteit
 - patiënten met een voorgeschiedenis van een myocardinfarct. Deze patiënten dienen voor toediening klinisch stabiel te zijn en vrij van cardiale symptomen.
 - hemodynamisch significant kleplijden of hartfalen (NYHA-klasse III-IV).
- Het is bekend dat patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen of patiënten die op significante manier suïcidale ideatie vertonen voorafgaand aan het begin van de behandeling een groter risico lopen op suïcidale gedachten of suïcidepogingen en zij dienen tijdens de behandeling nauwlettend in de gaten te worden gehouden.

Controle van patiënten voor en na toediening van Spravato

Voor toediening

- Bespreek de mogelijke bijwerkingen met de patiënt, maar stel hem/haar gerust dat symptomen relatief snel verminderen.
- Meet de bloeddruk van de patiënt en controleer of Spravato bij deze waarden veilig kan worden toegediend:
 - $<140/90$ mmHg voor patiënten <65 jaar
 - $<150/90$ mmHg voor patiënten ≥ 65 jaar.Als de bloeddruk verhoogd is, laat de patiënt wat rust nemen en herhaal de meting.
- Laat de patiënt bevestigen dat hij/zij:
 - de laatste 2 uur niet heeft gegeten
 - het laatste uur geen nasaal corticosteroïd of nasaal decongestivum heeft gebruikt
 - de laatste 30 minuten niet heeft gedronken.
- Weeg voor de individuele patiënt het voordeel af tegen het risico voordat u besluit om behandeling met Spravato te starten.

Na toediening

Bij elke behandelsessie dienen patiënten na toediening van Spravato te worden gecontroleerd door een professionele zorgverlener met ervaring in bloeddrukmonitoring.

- Meet de bloeddruk van de patiënt ongeveer 40 minuten na toediening van de eerste dosis van Spravato en vervolgens indien klinisch noodzakelijk.
 - Als de bloeddruk verhoogd is, blijf dan regelmatig meten totdat de bloeddruk weer een aanvaardbare waarde heeft.
- Controleer de patiënt nauwlettend op tekenen van dissociatie, sedatie en ademhalingsdepressie, en alle andere mogelijke bijwerkingen. De meeste bijwerkingen in klinische studies waren van voorbijgaande aard en waren 1,5 uur na toediening verdwenen.³
- Patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen dienen nauwlettend te worden gecontroleerd.
- De meest waargenomen bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met Spravato, waren duizeligheid (31%), dissociatie (27%), nausea (27%), hoofdpijn (23%), somnolentie (18%), dysgeusie (18%), vertigo (16%), hypo-esthesie (11%), braken (11%) en verhoogde bloeddruk (10%).
- Ouderen (≥65 jaar) dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd, aangezien zij een verhoogd risico kunnen hebben om te vallen als ze na de behandeling weer mobiel zijn.

Einde van de observatieperiode

- In een fase III-klinisch TRD onderzoek kon 93,2% van de patiënten de zorginstelling 1,5 uur na toediening van Spravato verlaten. Alle patiënten konden binnen 3 uur vertrekken.³
- Vanwege de mogelijkheid van sedatie, dissociatie en bloeddrukverhoging moeten patiënten gemonitord worden door een professionele zorgverlener totdat ze als klinisch stabiel worden beschouwd. Als de bloeddruk gedurende lange tijd verhoogd blijft, dient men direct assistentie te vragen aan een medisch beroepsbeoefenaar met ervaring in bloeddrukbehandeling. Patiënten met symptomen van een hypertensieve crisis dienen onmiddellijk te worden verwezen naar de spoedeisende hulp.
- De beslissing of de patiënt klinisch stabiel is, dient genomen te worden door de behandelend arts, met behulp van de 'Checklist voor professionele zorgverleners' (bijlage bij deze brochure).



Het besturen van een voertuig of het bedienen van machines vereisen volledige psychische alertheid en motorische coördinatie. Instrueer patiënten om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot de dag ná de toediening van Spravato, na een goede nachtrust.

► Voorbijgaande dissociatieve toestanden en waarnemingsstoornissen

Wat zijn voorbijgaande dissociatieve toestanden en waarnemingsstoornissen (dissociatie)?

Dissociatie staat voor een reeks van ervaringen.* Het kan inhouden: voorbijgaande vervorming van tijd en ruimte; verandering in waarneming van wat iemand voelt, ziet of hoort (bijvoorbeeld dat geluiden luider lijken, of kleuren helderder lijken); of het subjectieve gevoel gescheiden te zijn van de omgeving of van je eigen lichaam.

Sommige mensen hebben de ervaring omschreven als het waarnemen van dingen 'van buiten zichzelf'. Dissociatie is een niet-psychotische toestand. Sommige mensen omschreven het als een positieve ervaring, anderen als een negatieve, maar in klinische studies was het tijdelijk en verminderde het doorgaans in intensiteit na herhaalde toediening van Spravato.

* Onder andere: amnesie, depersonalisatie, derealisatie en verstoorde identiteit⁶

Welke aanwijzingen zijn er voor dissociatie als bijwerking van Spravato?

- In fase III-klinische studies had 27% van de patiënten een ervaring van dissociatie na toediening van Spravato, zoals is vastgesteld uit de bijwerkingenmeldingen (figuur 2A).^{5,6}
- Van de meeste bijwerkingen die te maken hebben met dissociatie werd gemeld dat de intensiteit mild of matig was, waarbij minder dan 4% van deze bijwerkingen in alle fase III-studies samen als ernstig werd gerapporteerd.⁵
- Kenmerkend was dat symptomen van dissociatie binnen 1,5 uur na toediening verdwenen (figuur 2B)^{3,4} en bij herhaalde toedieningen had de ernst de neiging af te nemen in de loop van de tijd.

Figuur 2





Bij wie is er risico op dissociatie?

Het is belangrijk om de medische voorgeschiedenis van uw patiënt na te gaan om het vooraf bestaande risico op dissociatie in te schatten.

Dissociatie komt vaker voor bij mensen met een voorgeschiedenis van:^{7,8}

- post-traumatische stress-stoornis (PTSS)
- mishandeling of traumatische gebeurtenissen in de jeugd
- eetstoornissen
- middelenmisbruik (inclusief alcohol)
- alexithymie
- angst- en stemmingsstoornissen
- suïcidaliteit

Hoe is dissociatie vast te stellen en te behandelen?

Er is geen specifieke handleiding voor de behandeling van dissociatie; beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken waren bij klinische studies vonden de volgende stappen echter zinvol:

- Voor toediening
 - Zorg dat de patiënt zich ervan bewust is dat deze dissociatie kan ervaren, maar stel de patiënt gerust dat de symptomen relatief snel milder kunnen worden en dat de ervaring zowel positief als negatief kan zijn.
 - Bied de patiënt een veilige, comfortabele en rustige omgeving voor de toediening van Spravato; het kan helpen om daarbij felle verlichting of te veel gelijktijdige prikkels te vermijden.
 - Het kan helpen als de patiënt zich tijdens de behandeling focust op prettige gedachten of naar muziek luistert.
- Na toediening
 - Stel vast of er sprake is van dissociatie als de patiënt melding maakt van symptomen of gedragingen vertoont die op dissociatie kunnen wijzen.
 - Bied de patiënt ondersteuning en hulp als deze zich zorgen maakt tijdens een ervaring van dissociatie.
 - Bij een patiënt met visuele dissociatieve ervaringen kan het zinvol zijn om de patiënt te adviseren de ogen niet dicht te doen.
 - Als de patiënt dissociatie ervaart, stel hem/haar dan gerust dat de symptomen relatief snel kunnen afnemen.
 - Blijf de patiënt observeren totdat deze op basis van klinisch oordeel stabiel is.



Het besturen van een voertuig of het bedienen van machines vereisen volledige psychische alertheid en motorische coördinatie. Instrueer patiënten om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot de dag ná de toediening van Spravato, na een goede nachtrust.

► Bewustzijnsstoornissen (sedatie)

Welke aanwijzingen zijn er voor bewustzijnsstoornissen als bijwerking van Spravato?

De term 'bewustzijnsstoornissen' omvat een reeks van gemelde symptomen van sedatie, veranderde bewustzijnstoestand, wisselend bewustzijn, verminderd bewustzijn en verlies van bewustzijn tot lethargie, somnolentie, sopor en stupor.⁹

De bijwerkingen sedatie (9,3%) en somnolentie (18,2%) waren voornamelijk licht of matig van ernst, traden op op de dag van toediening en verdwenen dezelfde dag spontaan. Voor effecten van sedatie was kenmerkend dat ze 1,5 uur na toediening verdwenen. Tijdens een langdurige behandeling was de mate van somnolentie relatief stabiel in de loop van de tijd. In de gevallen dat sedatie optrad in klinische studies, werden er geen symptomen opgemerkt van ademnood en de hemodynamische parameters (waaronder vitale kenmerken en zuurstofsaturatie) bleven binnen de normale marges. Tijdens post-marketinggebruik zijn zeldzame gevallen van ademhalingsdepressie gezien. Het merendeel van deze gevallen werd gemeld bij patiënten met vergroot risico op sedatie (zie hieronder). Deze gevallen waren van voorbijgaande aard en verdwenen na verbale/tactiele stimulatie of extra zuurstof.⁶



Bij wie is er risico op sedatie?

Wat vergroot het risico op sedatie?

- Bepaalde CZS-onderdrukkende geneesmiddelen, zoals benzodiazepines of opioïden, kunnen sedatie versterken. Als uw patiënt deze medicijnen neemt, controleer hem/haar dan nauwlettend na toediening van Spravato.
- Alcohol kan sedatie ook versterken; adviseer uw patiënten daarom geen alcohol te drinken gedurende één dag voor en na hun behandeling met Spravato.
- Patiënten met bepaalde aandoeningen kunnen een groter risico hebben op sedatie. Dit dient in aanmerking te worden genomen voordat de behandeling met Spravato wordt ingesteld. Zie de paragraaf 'Aandoeningen die bijzondere aandacht vereisen' op pag. 6 voor verdere details.

Hoe is sedatie vast te stellen en te behandelen?

- Voor toediening
 - Houd rekening met de comedatie van de patiënt en beoordeel het voordeel en risico van de individuele patiënt alvorens behandeling met Spravato in te stellen.
 - Zorg voor nauwgezette monitoring als een van de huidige geneesmiddelen het risico op sedatie kan verhogen.
 - Zorg dat de patiënt zich ervan bewust is last te kunnen hebben van sedatie, maar stel de patiënt gerust dat symptomen doorgaans snel milder worden.
 - Zorg voor een veilige en rustige omgeving voor de toediening van Spravato.
- Na toediening
 - De patiënt dient na toediening van Spravato te worden gecontroleerd door een professionele zorgverlener.
 - Mogelijke sedatie dient regelmatig te worden beoordeeld door de reactie van de patiënt op stimuli te testen.
 - In het geval van bewustzijnsverlies dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op ademhalingsdepressie en verandering in hemodynamische parameters.
 - Observeer de patiënt totdat deze de instelling kan verlaten op basis van klinisch oordeel.



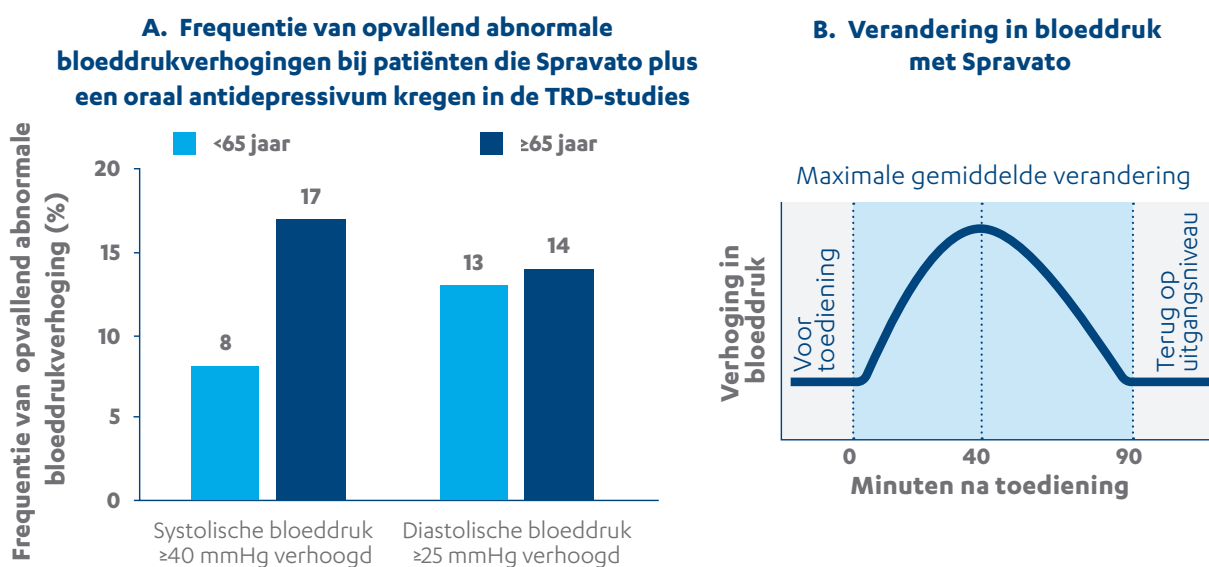
Weeg de voordelen en risico's van de individuele patiënt af voordat u besluit of u een behandeling met Spravato start.

► Verhoogde bloeddruk

Welke aanwijzingen zijn er voor verhoogde bloeddruk als bijwerking van Spravato?

- Toediening van Spravato kan de bloeddruk tijdelijk verhogen gedurende ongeveer 1–2 uur.⁵
- Een aanmerkelijke stijging van de bloeddruk kan na elke behandelsessie optreden.
- Bij patiënten die Spravato plus een oraal antidepressivum kregen in de TRD studies, was de incidentie van verhoogde systolische bloeddruk (≥ 180 mmHg) 3% en van verhoogde diastolische bloeddruk (≥ 110 mmHg) 4%.⁵
- In TRD klinische studies met Spravato kwam 'opvallend abnormale bloeddrukverhoging' (systolisch ≥ 40 mmHg verhoging; diastolisch ≥ 25 mmHg verhoging) vaker voor bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) dan bij jongere patiënten (figuur 3A).⁵
- In TRD klinische studies met Spravato was de verhoging van de bloeddruk ongeveer 40 minuten na de toediening op zijn hoogst (figuur 3B) en bereikte na 90 minuten gewoonlijk terug de uitgangswaarde.³

Figuur 3



- Bij patiënten die in de TRD klinische studies Spravato plus een oraal antidepressivum kregen, waren de bloeddrukverhogingen in de loop van de tijd:⁵
 - Ongeveer 7 tot 9 mmHg in systolische en 4 tot 6 mmHg in diastolische bloeddruk 40 minuten na de toediening
 - Ongeveer 2 tot 5 mmHg in systolische en 1 tot 3 mmHg in diastolische bloeddruk 1,5 uur na de toediening.



Bij wie is er risico op verhoogde bloeddruk?

Contra-indicaties

- Spravato is gecontra-indiceerd bij patiënten voor wie een verhoging van de bloeddruk of intracraniële druk een ernstig risico vormt, zoals:
 - patiënten met een aneurysmatische vaatziekte (waaronder aneurysma van de intracraniële, thoracale of abdominale aorta, of van perifere arteriële vaten);
 - patiënten met een voorgeschiedenis van intracerebrale hemorragie;
 - patiënten die recentelijk (minder dan 6 weken geleden), een cardiovasculair event hebben doorgemaakt, waaronder een myocardinfarct (MI).

Het is belangrijk voor elke patiënt die Spravato zou kunnen krijgen de volledige medische voorgeschiedenis te verkrijgen voor de individuele beoordeling van het voordeel en het risico van Spravato en van de omvang van het risico op verhoogde bloeddruk.

- Patiënten met bepaalde aandoeningen kunnen een groter risico hebben op een bloeddrukverhoging en verdienen bijzondere aandacht voordat een behandeling met Spravato wordt ingesteld. Zie de paragraaf 'Aandoeningen die bijzondere aandacht vereisen' op pag. 6 voor verdere details.
- De bloeddruk dient nauwlettend te worden gemonitord als Spravato gelijktijdig wordt gebruikt met psychostimulantia (bijv. amfetamines, methylfenidaat, modafinil, armodafinil) of andere geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verhogen (bijv. xanthinederivaten, ergometrine, schildklierhormonen, vasopressine of monoamineoxidaseremmers, zoals tranylcypromine, selegiline of fenelzine).

Hoe wordt de bloeddruk gemeten en gemonitord?

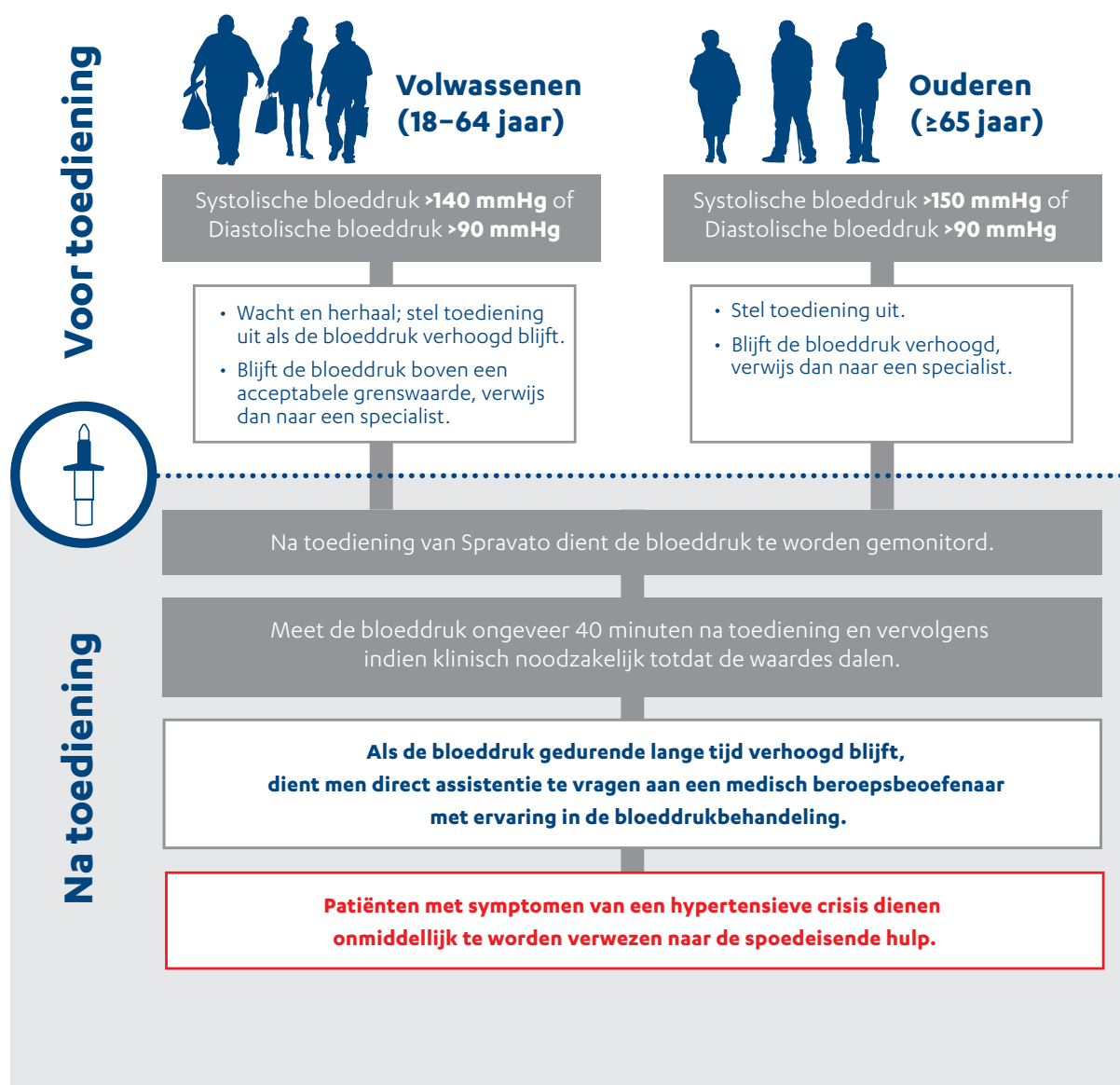
- Voor toediening
 - De bloeddruk dient te worden gemeten voor de toediening van Spravato.
 - Als de bloeddruk van een patiënt verhoogd is (zie figuur 4 voor de waarden), meet de bloeddruk dan opnieuw.

- Is de bloeddruk van de patiënt dan nog steeds verhoogd, overweeg dan levensstijlmaatregelen of medicatie om de bloeddruk te verlagen alvorens de behandeling met Spravato te starten.
 - Houd rekening met de comedicaatie van de patiënt en beoordeel het individuele voordeel en risico alvorens te besluiten of de behandeling met Spravato moet worden uitgesteld.
 - Spravato mag niet worden toegediend als een verhoging van de bloeddruk of van de intracranieële druk een ernstig risico vormt (zie contra-indicaties). Alvorens Spravato voor te schrijven, dienen patiënten met andere cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen zorgvuldig te worden beoordeeld om vast te stellen of de mogelijke voordelen van Spravato opwegen tegen het risico ervan.
- Na toediening
 - De bloeddruk dient ongeveer 40 minuten na de toediening te worden gemeten.
 - In geval van verhoging:
 - » De bloeddruk dient opnieuw te worden gecontroleerd (ten minste voor het ontslag) om er zeker van te zijn dat deze weer stabiel en op een aanvaardbaar niveau is.
 - » De casus dient zo nodig te worden besproken met een specialist (bijvoorbeeld als de bloeddruk langer dan 90 minuten verhoogd blijft) om de noodzaak voor kortwerkende antihypertensieve medicatie te beoordelen; daarbij moet de bloeddruk gemeten blijven worden totdat deze weer stabiel en op een aanvaardbaar niveau is. Verdere informatie over behandeling van hypertensie kunt u vinden in de richtlijnen van de *European Society of Cardiology* (ESC) (www.escardio.org).
 - » Als de bloeddruk van een patiënt verhoogd blijft, vraag dan hulp aan beroepsbeoefenaren met ervaring in de behandeling van bloeddruk.

Hoe herkent u een hypertensieve crisis?

- Controleer op tekenen van een hypertensieve crisis, zoals¹⁰:
 - hoofdpijn
 - pijn op de borst
 - kortademigheid
 - vertigo
 - misselijkheid
- Zorg dat patiënten met symptomen van een hypertensieve crisis direct adequate spoedhulp krijgen.

Figuur 4. Controle op en behandeling van verhoogde bloeddruk



► Geneesmiddelmisbruik

Welke aanwijzingen zijn er voor geneesmiddelmisbruik met Spravato?

- Ketamine, het racemische mengsel van arketamine en esketamine, is een geneesmiddel waarvan misbruik is gemeld. Spravato bevat esketamine en kan onderhevig zijn aan misbruik en oneigenlijk gebruik.
- In een onderzoek naar de mogelijkheid van misbruik uitgevoerd bij recreatieve gebruikers van meerdere soorten drugs (n=41), gaven enkele doses van esketamine neusspray (84 mg en 112 mg) en het positieve controlegeneesmiddel intraveneus ketamine (0,5 mg/kg geïnfundeerd over 40 minuten) significant hogere scores dan placebo op subjectieve beoordelingen van 'genieten van drugs' en andere parameters van subjectieve effecten van drugs.⁵

Hoe is geneesmiddelmisbruik zoveel mogelijk te voorkomen?

- De mogelijkheid van misbruik, oneigenlijk gebruik en illegale doorverkoop van Spravato is geminimaliseerd doordat de toediening plaatsvindt onder rechtstreeks toezicht van een professionele zorgverlener.
- Spravato wordt alleen gebruikt binnen een zorginstelling onder rechtstreeks toezicht van een professionele zorgverlener; patiënten kunnen Spravato niet in hun eentje thuis gebruiken.
 - In de meeste Europese landen valt Spravato onder de narcotica-wetgeving met strikte eisen aan distributie.
 - Na gebruik bevat het neusspraypompje voor eenmalig gebruik een minimale resthoeveelheid esketamine. Daarom dient het zorgvuldig te worden afgevoerd overeenkomstig lokale voorschriften.



Bij wie is er risico op geneesmiddelmisbruik?

Beoordeel bij elke patiënt zorgvuldig het risico op misbruik of oneigenlijk gebruik voordat u Spravato gaat voorschrijven. Personen met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik of afhankelijkheid kunnen een groter risico hebben op misbruik van Spravato.

Hoe zijn tekenen van geneesmiddelmisbruik te beoordelen en te monitoren?

- Alvorens Spravato voor te schrijven dient bij iedere patiënt het risico op misbruik of oneigenlijk gebruik beoordeeld te worden en patiënten die esketamine krijgen, dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van gedragingen of situaties van misbruik of oneigenlijk gebruik, waaronder gedrag waarbij men actief probeert om drugs te krijgen (drug-seeking behaviour).

Afhankelijkheid en tolerantie zijn gemeld bij langdurig gebruik van ketamine. Bij personen die afhankelijk waren van ketamine, zijn na het stoppen met ketamine onttrekkingsverschijnselen gemeld van hunkering (craving), angst, trillen, zweten en hartkloppingen.

- Controleer bij verdenking van misbruik regelmatig de symptomen en consulter instanties en specialisten voor hulp bij verslaving en misbruik.

Tijdpad voor risicominimalisatie

Vorbereiding	Voor toediening
• Beoordeel patiënten die in aanmerking komen zorgvuldig, let daarbij op co-morbiditeit, comedicaie en individuele kansen op de vier bekende risico's • Bespreek de vier bekende risico's met de patiënt en leg uit welke symptomen ze kunnen krijgen • Adviseer de patiënt om voor toediening - 2 uur niet te eten - 1 uur geen nasaal corticosteroïd of decongestivum te gebruiken - 30 minuten niet te drinken • Als de patiënt niet gehospitaliseerd is, instrueer de patiënt om met het openbaar vervoer naar huis te gaan of te regelen dat iemand hem/haar na toediening van Spravato naar huis brengt	• Zorg voor een veilige en rustige omgeving voor de toediening van Spravato • Meet de bloeddruk en let op dat deze binnen aanvaardbare grenzen is • Zorg ervoor dat de patiënt weet hoe deze Spravato bij zichzelf moet toedienen • Laat de patiënt bevestigen dat deze - de laatste 2 uur niet heeft gegeten - het laatste uur geen nasaal corticosteroïd of decongestivum heeft gebruikt - de laatste 30 minuten niet heeft gedronken



Het besturen van een voertuig of het bedienen van machines vereisen volledige psychische alertheid en motorische coördinatie. Instrueer patiënten om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot de dag ná de toediening van Spravato, na een goede nachtrust.

Na toediening

- Controleer de patiënt regelmatig op bijwerkingen
- Meet de bloeddruk van de patiënt ongeveer 40 minuten na toediening en vervolgens indien klinisch noodzakelijk

Einde van de observatieperiode

- Gebruik de bijgaande checklist voor professionele zorgverleners om vast te stellen of de patiënt klinisch stabiel is
- Bevestig of de bloeddruk op acceptabel niveau is
- Als de patiënt niet gehospitaliseerd is:
 - Zorg ervoor dat de patiënt klinisch stabiel is voordat deze naar huis gaat
 - Controleer voor vertrek hoe de patiënt zich voelt
 - Controleer of de patiënt heeft geregeld om met het openbaar vervoer naar huis te gaan of dat iemand hem/haar naar huis brengt

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van Spravato (esketamine) te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG.

Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de “papieren meldingsfiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde papieren meldingsfiche kan per post verzonden worden naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03 – 1210 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be.

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Spravato kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van Janssen-Cilag NV, via het Janssen Medical Information Team op het telefoonnummer 0800/93 377 of per e-mail naar info_belux@its.jnj.com.

Referenties

1. Duman RS. F1000Research 2018; 7:F1000 Faculty Rev-659.
2. Molero P, et al. CNS Drugs 2018; 32:411–420.
3. Popova V, et al. Am J Psychiatry 2019; 176:428–438.
4. Wajs E, et al. J Clin Psychiatry. 2020; 81:19m12891.
5. European public assessment reports (EPAR) Spravato: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato>
6. Samenvatting van Kenmerken van het Product (SKP) Spravato (esketamine). <https://www.janssen.com/belgium/nl/products#5>
7. Bremner JD, et al. J Trauma Stress 1998; 11:125–136.
8. Maaranen P, et al. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39:387–394.
9. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82799.
10. Salkic S, et al. Mater Sociomed 2014; 26:12–16.

Nota's

Nota's

[illegible]

Nota's

[illegible]

Deze informatie is bestemd voor medische beroepsbeoefenaren om informatie te verschaffen over Spravato.
Deze informatie ontvangt u via Janssen.