

Risicominimalisatie- materiaal over de risico's van esketamine neusspray voor zorgverleners

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van esketamine neusspray te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Samenvatting	4
Indicaties	4
Risico's	4
Acties voor risicominimalisatie	4
Algemene informatie over de behandeling	6
Hoe wordt esketamine neusspray toegediend?	6
Eisen aan de zorginstelling waar toediening plaatsvindt	6
Aandoeningen die bijzondere aandacht vereisen	7
Dissociatie	8
Wat is dissociatie (voorbijgaande dissociatieve toestanden en waarnemingsstoornissen)?	8
Het risico op dissociatie	8
Hoe is dissociatie vast te stellen en te behandelen?	9
Sedatie (bewustzijnsstoornissen)	10
Wat is sedatie als bijwerking?	10
Het risico op sedatie	10
Hoe is sedatie vast te stellen en te behandelen?	11
Verhoogde bloeddruk	12
Wat betekent verhoogde bloeddruk als bijwerking?	12
Het risico op verhoogde bloeddruk	12
Hoe wordt de bloeddruk gemeten en gemonitord?	13
Geneesmiddelmisbruik	15
Wat betekent geneesmiddelmisbruik als bijwerking?	15
Het risico op geneesmiddelmisbruik	16
Hoe zijn tekenen van geneesmiddelmisbruik te beoordelen en te monitoren?	16
Overige informatie	17
Melding van vermoedelijke bijwerkingen	17
Meer informatie	17

Samenvatting

Indicaties

Esketamine neusspray 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.

Esketamine neusspray 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.

Risico's

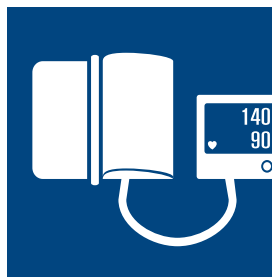
Deze brochure geeft informatie over de vier bekende risico's die kunnen optreden na behandeling met esketamine neusspray: dissociatie (voorbijgaande dissociatieve toestanden en waarnemingsstoornissen), sedatie (bewustzijnsstoornissen), verhoogde bloeddruk en (geneesmiddel)misbruik. Deze brochure beschrijft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



Dissociatie*



Sedatie*



Verhoogde
bloeddruk*



Geneesmiddelmisbruik

* Deze bijwerkingen zijn doorgaans voorbijgaand van aard en zelflimiterend en treden op op de dag van toediening.



Het besturen van een voertuig of het bedienen van machines vereisen volledige psychische alertheid en motorische coördinatie. Indien patiënten naar huis kunnen, instrueer ze om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot de dag ná de toediening van esketamine neusspray, na een goede nachtrust.

Samenvatting

Acties voor risicominimalisatie

Vorbereitung	• Beoordeel patiënten die in aanmerking komen zorgvuldig, let daarbij op co-morbiditeit, comedicaatie 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 direct vóór toediening - 2 uur niet te eten - 1 uur geen nasaal corticosteroïd of decongestivum te gebruiken - 30 minuten niet te drinken • In het geval dat de patiënt naar huis kan: instrueer de patiënt om met het openbaar vervoer naar huis te gaan of te regelen dat iemand hem/haar na toediening naar huis brengt • Patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen dienen nauwlettend te worden gecontroleerd • Ouderen (≥ 65 jaar) dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd, aangezien zij een verhoogd risico kunnen hebben om te vallen wanneer ze na de behandeling weer mobiel zijn
Voor toediening	• Zorg voor een veilige en rustige omgeving voor de toediening • Meet de bloeddruk en let op dat deze binnen aanvaardbare grenzen is • Zorg ervoor dat de patiënt weet hoe deze de neusspray 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
Na toediening	• Controleer de patiënt regelmatig op dissociatie, sedatie en bloeddrukverhoging en andere bijwerkingen • Meet de bloeddruk van de patiënt ongeveer 40 minuten na toediening en vervolgens indien klinisch noodzakelijk
Einde observatieperiode	• Het moment van beëindigen van de observatieperiode wordt beslist door de behandelend arts • Gebruik hiervoor de 'Checklist voor zorgverleners' • Bevestig of de bloeddruk op acceptabel niveau 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

Er is extra materiaal voor de patiënt. Zorgverleners wordt verzocht dit materiaal aan de patiënt te geven. 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 esketamine neusspray.

Algemene informatie over de behandeling

Hoe wordt esketamine neusspray toegediend?

De neusspray is bedoeld om door de patiënt zelf te worden toegediend onder direct toezicht van een zorgverlener. Tijdens toediening 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 Productkenmerken (SmPC).

De beslissing om esketamine neusspray voor te schrijven dient te worden genomen door een psychiater.

Controle na toediening dient te worden uitgevoerd door een zorgverlener met ervaring in bloeddrukcontrole.

Na toediening 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 geen nasaal corticosteroïd of nasaal decongestivum te gebruiken.



Eisen aan de zorginstelling waar toediening plaatsvindt

- Een veilige, comfortabele en rustige omgeving.
- Een bloeddrukmeter dient aanwezig te zijn op de plaats van toediening.
- Bij behandeling van patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen dient geschikte reanimatieapparatuur en een zorgverlener

Algemene informatie over de behandeling

getraind in cardiopulmonale reanimatie aanwezig te zijn.

Aandoeningen die bijzondere aandacht vereisen

Start behandeling 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
- slaapapnoe met morbide obesitas (BMI ≥ 35)
- patiënten met ongecontroleerde brady- of tachyritmieën 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)

Dissociatie

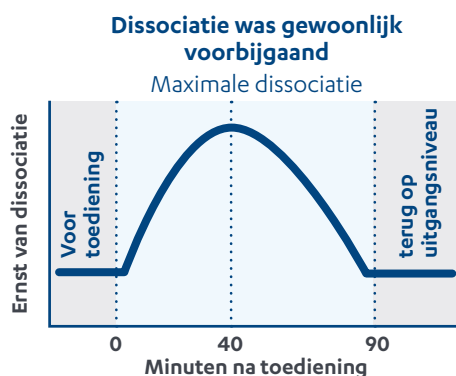
Wat is dissociatie (voorbijgaande dissociatieve toestanden en waarnemingsstoornissen)?



Dissociatie staat voor een reeks van ervaringen, waaronder amnesie, depersonalisatie, derealisatie en verstoorde identiteit. Het kan inhouden:

- 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 te zijn gescheiden 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. In alle gevallen was deze ervaring van voorbijgaande aard en nam deze in intensiteit af na herhaalde toediening.



Het 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:

- 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.
- Probeer een aantal voorbeelden te noemen van wat deze dissociatie kan inhouden (bijvoorbeeld de dingen anders zien, voelen of horen; veranderde waarneming van tijd en ruimte; dingen bewegen in slow motion; kijken naar een situatie als een waarnemer; zich losgekoppeld voelen van het eigen lichaam).
- Bied de patiënt een veilige, comfortabele en rustige omgeving voor de toediening; 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 de instelling kan verlaten.

Sedatie (bewustzijnsstoornissen)

Wat is sedatie als bijwerking?

Sedatie valt onder de term 'bewustzijnsstoornissen'. Dit omvat een reeks van gemelde symptomen - van sedatie, veranderde bewustzijnstoestand, wisselend bewustzijn, verminderd bewustzijn en verlies van bewustzijn tot lethargie, somnolentie, sopor en stupor.

Sedatie begint normaal gesproken kort na toediening en is het sterkst 30 tot 45 minuten na toediening.

Sedatie is over het algemeen 1,5 uur na toediening verdwenen.

Het risico op sedatie

Wat vergroot het risico op sedatie?

- Bepaalde CZS-onderdrukkende geneesmiddelen, zoals benzodiazepines of opioïden, kunnen sedatie versterken. Wanneer uw patiënt deze geneesmiddelen neemt, controleer hem/haar dan nauwlettend na toediening.
- Alcohol kan sedatie ook versterken; adviseer uw patiënten daarom geen alcohol te drinken gedurende één dag voor en na hun behandeling.
- Patiënten met bepaalde aandoeningen kunnen een groter risico hebben op sedatie. Dit dient in aanmerking te worden genomen voordat de behandeling wordt ingesteld. Zie de paragraaf 'Aandoeningen die bijzondere aandacht vereisen' op pag. 7 voor verdere details.



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

Sedatie (bewustzijnsstoornissen)

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 de behandeling in te stellen.
- Zorg voor nauwgezette monitoring als één van de huidige geneesmiddelen het risico op sedatie kan verhogen.
- Zorg dat de patiënt zich ervan bewust is last te kunnen krijgen van sedatie, maar stel de patiënt gerust dat symptomen doorgaans snel milder worden.
- Zorg voor een veilige en rustige omgeving voor de toediening.

Na toediening

- De patiënt dient na toediening te worden gecontroleerd door een 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. Gebruik hierbij de checklist 'Wanneer kan de patiënt de zorginstelling verlaten?'.

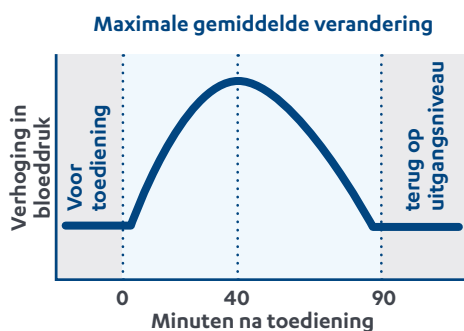


Het besturen van een voertuig of het bedienen van machines vereisen volledige psychische alertheid en motorische coördinatie. Indien patiënten naar huis kunnen, instrueer ze om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot de dag ná de toediening van esketamine neusspray, na een goede nachtrust.

Verhoogde bloeddruk

Wat betekent verhoogde bloeddruk als bijwerking?

- Toediening van esketamine neusspray kan de bloeddruk tijdelijk verhogen gedurende ongeveer 1–2 uur.
- De verhoging van de bloeddruk is ongeveer 40 minuten na de toediening op zijn hoogst.
- Bijwerkingen van verhoogde bloeddruk die ontstaan na de behandeling zijn doorgaans van voorbijgaande aard, en meestal mild tot matig van ernst.



Het risico op verhoogde bloeddruk

Contra-indicaties

Esketamine neusspray is gecontra-indiceerd bij patiënten voor wie een verhoging van de bloeddruk of intracraniele druk een ernstig risico vormt, zoals:

- patiënten met een aneurysmatische vaatziekte (waaronder aneurysma van de intracraniele, 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).

Bijzondere aandacht

Patiënten met bepaalde aandoeningen kunnen een groter risico hebben op een bloeddrukverhoging en verdienen bijzondere aandacht voordat een behandeling wordt ingesteld. Zie de paragraaf 'Aandoeningen die bijzondere aandacht vereisen' op pag. 7 voor verdere details.

De bloeddruk dient nauwlettend te worden gemonitord bij gelijktijdig gebruik 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 en fenelzine).



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

Hoe wordt de bloeddruk gemeten en gemonitord?

Voor toediening

- De bloeddruk dient te worden gemeten voor de toediening.
- Als de bloeddruk van een patiënt verhoogd is, meet de bloeddruk dan opnieuw na een korte rustperiode.
- Is de bloeddruk van de patiënt dan nog steeds verhoogd, overweeg dan levensstijlmaatregelen of medicatie om de bloeddruk te verlagen alvorens de behandeling te starten.
- Houd rekening met de comedatie van de patiënt en beoordeel het individuele voordeel en risico alvorens te besluiten of de behandeling moet worden uitgesteld.

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.

Verhoogde bloeddruk

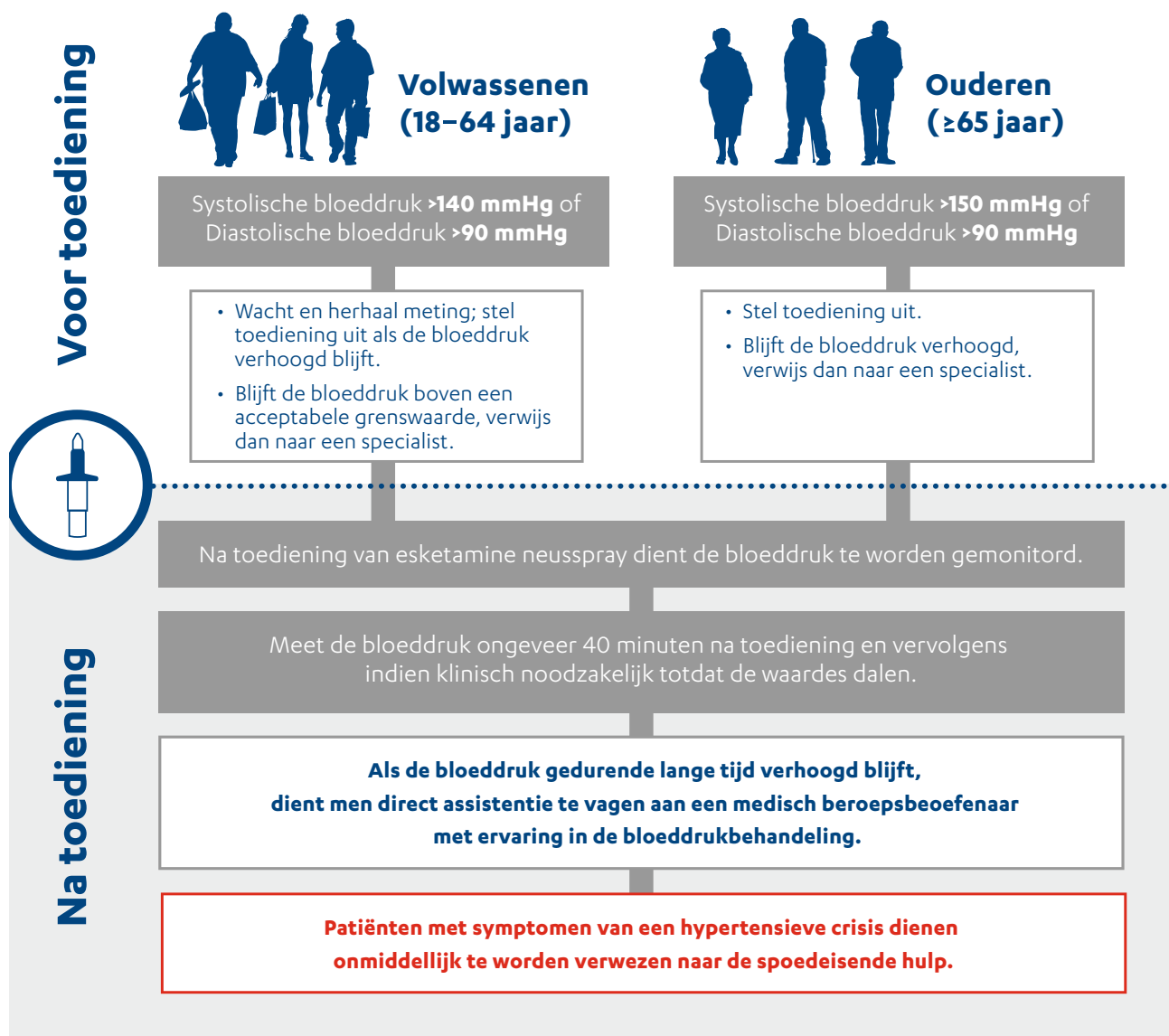
Hoe herkent u een hypertensieve crisis?

Controleer op tekenen van een hypertensieve crisis, zoals:

- hoofdpijn
- pijn op de borst
- kortademigheid
- vertigo
- misselijkheid

Zorg dat patiënten met symptomen van een hypertensieve crisis direct adequate spoedhulp krijgen.

Schema voor bloeddrukmeting tijdens de behandeling



Wat betekent geneesmiddelmisbruik als bijwerking?

- Van ketamine, het racemische mengsel van arketamine en esketamine, is bekend dat het wordt misbruikt in de recreatieve setting. Esketamine kan mogelijk ook worden toegepast voor misbruik en oneigenlijk gebruik.
- Er waren echter tijdens de fase III-studies geen meldingen van gedrag van actieve pogingen om geneesmiddel te krijgen (*drug-seeking behaviour*) (bijvoorbeeld verzoeken om dosisaanpassingen en/of oneigenlijk gebruik van de neusspray).
- In de klinische praktijk is het risico van misbruik van esketamine tot een minimum beperkt doordat toediening plaatsvindt onder toezicht.
- Bijwerkingen die zouden kunnen wijzen op misbruik zijn duizeligheid, somnolentie en dissociatie. Als deze symptomen optreden is het voornamelijk kort na toediening. De symptomen zijn doorgaans van voorbijgaande aard, gaan spontaan over en zijn mild of matig van intensiteit.

Hoe is geneesmiddelmisbruik zoveel mogelijk te voorkomen?

- De mogelijkheid van misbruik, oneigenlijk gebruik en illegale doorverkoop van esketamine neusspray is geminimaliseerd doordat de toediening plaatsvindt onder rechtstreeks toezicht van een zorgverlener.
- Gebruik dient plaats te vinden binnen een zorginstelling onder rechtstreeks toezicht van een zorgverlener. Daarom is esketamine neusspray niet thuis te gebruiken.
 - In Nederland valt esketamine neusspray niet onder de opiumwetgeving. Om misbruik of oneigenlijk gebruik te voorkomen, is er een gecontroleerd toegangsprogramma dat onderdeel uitmaakt van de risicobeperkende maatregelen.
 - Na gebruik bevat elke neusspray nog slechts een minimale resthoeveelheid esketamine. De neusspray dient zorgvuldig te worden afgevoerd overeenkomstig lokale voorschriften.
- Toediening gebeurt in lage doses en niet frequent (in de meest frequente doseringsfase 56-84 mg tweemaal per week, geleidelijk afnemend tot eens per 2 weken). Daarentegen kan gebruik van ketamine buiten het voorschrift variëren van 60-250 mg onder recreatieve gebruikers en, afhankelijk van de toedieningsroute, tot 4000 mg onder mensen die het regelmatig misbruiken.

Geneesmiddelmisbruik

Het risico op geneesmiddelmisbruik

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

Hoe zijn tekenen van geneesmiddelmisbruik te beoordelen en te monitoren?

- Blijf patiënten controleren op de ontwikkeling van gedragingen of situaties van misbruik of oneigenlijk gebruik, waaronder gedrag waarbij men actief probeert om geneesmiddel te krijgen (*drug-seeking behaviour*).
- Teken van misbruik kunnen onder andere zijn: poging tot afwijking van de procedure (poging om meer neussprays te krijgen), *drug-seeking behaviour* (vragen om vaker of hogere doses te krijgen zonder medische noodzaak), en andere symptomen van *drug craving* of onttrekking. Als patiënten zich presenteren met interstitiële cystitis, kan dat een teken zijn dat ze 'straat-ketamine' gebruiken (in geen van de klinische studies werden gevallen waargenomen van aan esketamine gerelateerde gevallen van interstitiële cystitis).
- Controleer bij verdenking op misbruik regelmatig de symptomen en consulteer instanties en specialisten voor hulp bij verslaving en misbruik.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

Meer informatie

U kunt extra materiaal opvragen via het J&J Medical Information Team, te bereiken via telefoonnummer: 0800 - 242 42 42, of via e-mail: info_nl@its.jnj.com.

Het materiaal is online beschikbaar op <https://www.janssen.com/netherlands/onze-geneesmiddelen>, of via het scannen van de QR-code.



Aanvullende informatie betreffende esketamine is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

