



Yvonne Ford, *Sem título*

Arte de *Reflections Art in Health*,
uma instituição beneficente liderada por usuários que promove
a saúde mental positiva por meio de artes criativas.

Guia para minimização de risco em pacientes tratados com Spravato®

Índice

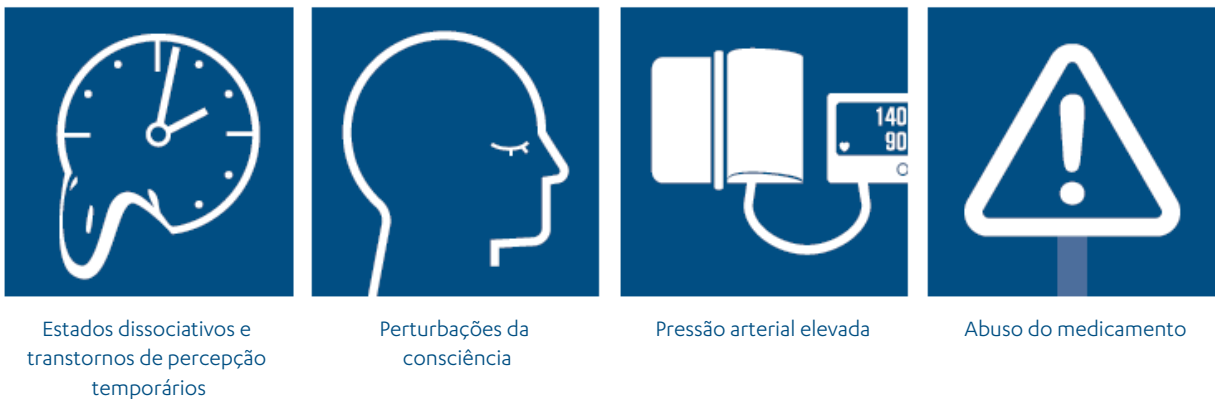
Introdução	3
O que é Spravato®?	3
Como Spravato® funciona?	4
Como Spravato® é administrado?	5
Monitoramento de pacientes antes e depois da administração de Spravato®	6
Estados dissociativos e transtornos de percepção temporários	7
O que são estados dissociativos temporários e transtornos de percepção (dissociação)?	7
Quais são as evidências de dissociação com Spravato®?	8
Quem apresenta risco de dissociação?	10
Como avaliar e gerenciar a dissociação	11
Perturbações da consciência (sedação)	12
Quais são as evidências de perturbações da consciência com Spravato®?	12
Quais são as evidências de sedação com Spravato®?	13
Quem apresenta risco de sedação?	14
Como avaliar e gerenciar a sedação	15
Pressão arterial elevada	16
Quais são as evidências de pressão arterial elevada com Spravato®?	16
Quem apresenta risco de pressão arterial elevada?	18
Como avaliar e monitorar a pressão arterial elevada	19
Foram observados outros eventos cardiovasculares com Spravato®?	20
Abuso de medicamento	21
Quais são as evidências de abuso de medicamento com Spravato®?	21
Como minimizar o risco de abuso do medicamento	21
Quem apresenta risco de abuso do medicamento?	22
Checklist de paciente pronto para liberação pelos profissionais de saúde	26
Exigências da instalação de atendimento à saúde para monitoramento de pacientes antes e depois da administração de Spravato®	27
Como relatar eventos adversos	27
Referências	27

Introdução

Material destinado a profissionais da saúde.

Leia a bula do profissional da saúde cuidadosamente antes de prescrever Spravato®.

Este guia traz aos profissionais de saúde informações importantes para tratar quatro efeitos adversos identificados como os mais desafiadores que necessitam de maior acompanhamento que podem ocorrer após o tratamento com Spravato®: estados dissociativos e transtornos de percepção temporários (dissociação), perturbações da consciência (sedação), pressão arterial elevada e abuso da droga.¹ Este guia descreve os riscos e explica como minimizá-los e gerenciá-los.



O que é Spravato®?

Spravato® (cloridrato de escetamina) é indicado para Transtorno Depressivo Maior em adultos que não tenham respondido adequadamente a pelo menos dois antidepressivos diferentes com dose e duração adequadas para tratar o atual episódio depressivo moderado a grave (depressão resistente ao tratamento) em combinação com antidepressivos orais.¹

Spravato® (cloridrato de escetamina) é indicado, em conjunto com terapia antidepressiva oral, para a rápida redução dos sintomas depressivos em pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior com comportamento ou ideação suicida aguda. Não foi demonstrada efetividade de Spravato® (cloridrato de escetamina) na prevenção do suicídio ou na redução da ideação ou comportamento suicida.¹ Conforme Bula Spravato® (cloridrato de escetamina), 2020.

Spravato® demonstrou melhorar rapidamente os sintomas de depressão e manter a remissão em estudos clínicos.¹

Mesmo que o paciente apresente melhoras com as doses iniciais de Spravato®, o uso de Spravato® não dispensa a necessidade de hospitalização, caso clinicamente justificada.

Conforme Bula Spravato® (cloridrato de escetamina), 2020.

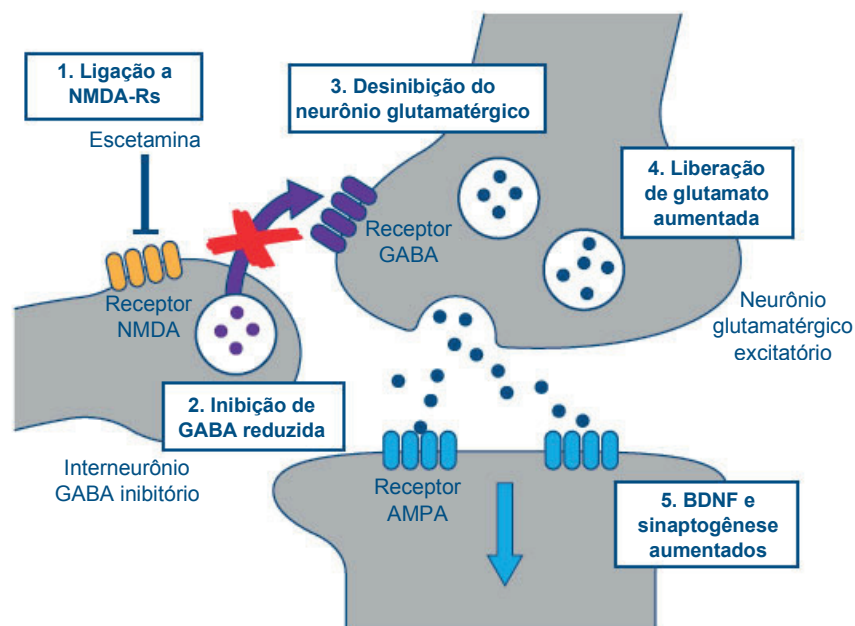
Como Spravato® funciona?

A escetamina é o S-enantiômero da cetamina racêmica. Ela é um antagonista não seletivo e não competitivo do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), um receptor de glutamato inotrópico (Figura 1).¹ A escetamina apresenta aproximadamente quatro vezes mais afinidade pelo receptor de NMDA do que a arcetamina (R-cetamina, o R-enantiômero de cetamina).²

Por meio do antagonismo do receptor de NMDA, a escetamina produz um aumento temporário na liberação de glutamato, levando a aumentos na estimulação do receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazopropiônico (AMPA) e, subsequentemente, a aumentos na sinalização neurotrófica, o que pode contribuir para a restauração da função sináptica nestas regiões do cérebro envolvidas com a regulação do humor e do comportamento emocional. A restauração da neurotransmissão dopaminérgica nas regiões do cérebro envolvidas na recompensa e motivação, e estimulação reduzida das regiões do cérebro envolvidas na anedonia, pode contribuir para a resposta rápida.¹

Devido à forma como Spravato® funciona, ele é associado a determinados efeitos colaterais, incluindo os descritos acima: estados dissociativos e transtornos de percepção temporários (dissociação), perturbações da consciência (sedação), pressão arterial elevada e abuso da droga.¹

Figura 1



AMPA = ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; BDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro; GABA = ácido γ -aminobutírico; NMDA = receptor de N-metil-D-aspartato

Adaptado a partir da Bula de Spravato® (cloridrato de escetamina)

Como Spravato® é administrado?

Spravato® é indicado para ser autoadministrado pelo paciente **sob a supervisão direta de um profissional da saúde.**¹ Consulte o guia de dose e administração e a bula para profissionais da saúde, para detalhes completos das informações para prescrição.

Os pacientes podem apresentar náusea e vômito após a administração de Spravato®. Portanto, os pacientes devem ser aconselhados a não comer por 2 horas antes e não beber líquidos por 30 minutos antes da administração. Os pacientes também devem ser aconselhados a não utilizar nenhum corticosteroide ou descongestionante administrado via nasal por 1 hora antes da administração de Spravato®.¹



Spravato® (cloridrato de escetamina) não é recomendado em pacientes de 65 anos e mais velhos. Em um ensaio clínico nesta população, a evidência de eficácia não foi estabelecida. Maior sensibilidade a reações adversas a medicamentos em indivíduos mais velhos não pode ser descartada.¹

Um único dispositivo contém 28 mg de escetamina

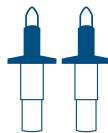
Cada dispositivo libera dois jatos (um jato em cada narina)¹

28 mg



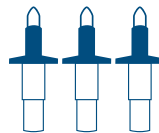
Um Dispositivo

56 mg



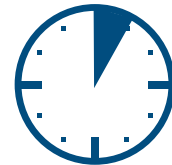
Dois dispositivos

84 mg



Três dispositivos

5 min descanso

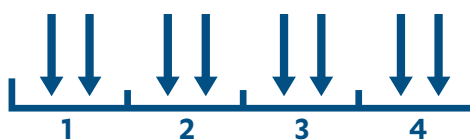


entre cada dispositivo¹

1. Em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento

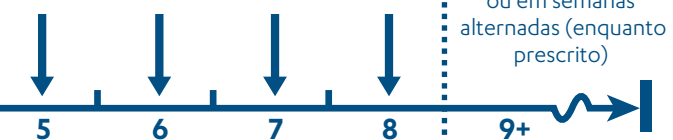
Fase de Indução

Duas vezes por semana



Fase de Manutenção

Uma vez por semana



Você terá que administrar Spravato® duas vezes por semana pelas primeiras 4 semanas. Estas 4 semanas são chamadas de Fase de indução.

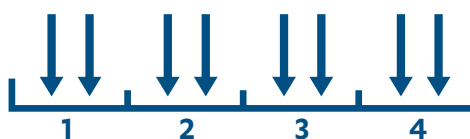
Depois da fase de indução, você administrará Spravato® uma vez por semana por 4 semanas. Depois, você administrará Spravato® uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas. Esta é a fase de manutenção.

Dosagem: 56 mg ou 84 mg

2. Em pacientes com Transtorno Depressivo Maior com comportamento ou ideação suicida aguda

Manejo da Emergência

Duas vezes por semana



A continuidade do tratamento deve ser avaliada para pacientes com DRT



Dose Fixa

Dose 1:
84 mg

Doses subsequentes:
Dependendo da eficácia e tolerabilidade

56 mg ou 84 mg

Monitoramento de pacientes antes e depois da administração de Spravato® 1,6

Pré-administração

- Discuta os possíveis efeitos colaterais com o paciente, mas certifique-o de que os sintomas devem aliviar de forma relativamente rápida.
- Afira a pressão arterial do paciente e se certifique de que esteja em um limite seguro para a administração de Spravato®:¹
 - < 140/90 mmHg para pacientes < 65 anos
 - < 150/90 mmHg para pacientes ≥ 65 anosSe a pressão arterial do paciente estiver elevada, permita que descanse e repita a aferição.
- Confirme se o paciente evitou:¹
 - comer por 2 horas
 - utilizar corticosteroides ou descongestionantes administrados via nasal por 1 hora
 - beber líquidos por 30 minutos
- Considere o risco e o benefício para o paciente individualmente antes de decidir iniciar o tratamento com Spravato®.

Pós-administração

Os pacientes devem ser monitorados por um profissional da saúde após a administração de Spravato® a cada sessão do tratamento:

- Afira a pressão arterial do paciente cerca de 40 minutos após a administração da dose completa de Spravato® (após a administração do último jato nasal) e, subsequentemente, conforme clinicamente justificado.⁶
 - Se sua pressão arterial estiver elevada, continue a aferi-la regularmente até que volte a níveis aceitáveis.⁶
- Monitore regularmente o paciente para sinais de dissociação, sedação e quaisquer outros eventos adversos. A maioria dos eventos adversos em estudos clínicos foi temporária e se resolveu em 1,5 hora após a dose.¹
- As reações adversas mais comumente observadas em pacientes com depressão resistente ao tratamento tratadas com Spravato® foram dissociação (40%), tontura (37%), náusea (27%), sedação (25%), dor de cabeça (24%), vertigem (18%), disgeusia (17%), hipoestesia (17%), pressão arterial elevada (13%), ansiedade (13%) e vômito (10%).⁶

Paciente pronto para partir

- Em um estudo clínico de Fase 3, 93,2% dos pacientes estavam prontos para partir em 1,5 hora, enquanto todos os pacientes estavam prontos em 3 horas.⁶
- A decisão sobre o paciente estar pronto para partir deve ser tomada pelo médico responsável pelo tratamento.⁶
- Devido à possibilidade de sedação, dissociação e elevação da pressão arterial, os pacientes devem ser monitorados por um profissional de saúde até que sejam considerados clinicamente estáveis.¹



Dirigir um veículo motorizado ou operar máquinas necessita de alerta mental e coordenação motora totais. Instrua os pacientes a não dirigirem ou operarem máquinas até o dia seguinte à administração, após um sono de boa qualidade.¹

► Estados dissociativos e transtornos de percepção temporários ^{7,9}

O que são estados dissociativos e transtornos de percepção temporários (dissociação)?

A dissociação descreve uma variedade de experiências.* Ela pode incluir distorções temporárias de tempo e espaço, mudança na percepção do que as pessoas sentem, veem ou ouvem (por exemplo sons parecem ser mais altos, cores parecem ser mais vivas) ou a sensação subjetiva de estar separado do ambiente ao redor ou do próprio corpo.

Alguns descreveram a experiência de observar as coisas de fora de si. A dissociação é um estado não psicótico. Algumas pessoas a descreveram como uma experiência positiva ou negativa, mas foi temporária e geralmente reduzida em intensidade após a administração repetida de Spravato®.



*Incluindo amnésia, despersonalização, desrealização e transtorno de identidade⁹

Quais são as evidências de dissociação com Spravato®?

- Em estudos clínicos de Fase 3, 40%* dos pacientes apresentaram dissociação após a administração de Spravato®, conforme determinado pelo relato de evento adverso (Figura 2A).¹
- A maioria dos eventos adversos relacionados à dissociação foi relatada como leves ou moderados em intensidade, com < 4% dos eventos relatados como graves entre os estudos de Fase 3.¹
- Em um estudo crônico, < 1% dos pacientes apresentou dissociação suficientemente grave para que descontinuassem Spravato®.⁷
- Os sintomas de dissociação geralmente se resolveram em 1,5 hora após a dose (Figura 2B) e a gravidade tendeu a diminuir com o tempo com tratamentos repetidos.¹

Entre todos os estudos clínicos de Fase 3 de Spravato®, 10 pacientes receberam medicação para dissociação. Nenhuma medicação foi utilizada especificamente para gerenciar a dissociação, mas para agitação ou ansiedade.⁸

Em estudos clínicos de Fase 3, a dissociação também foi avaliada utilizando a pontuação da Escala de Estados Dissociativos Administrada pelo Clínico (CADSS)¹¹ para avaliar a gravidade e a evolução de qualquer experiência dissociativa.¹⁰

- A gravidade da dissociação, conforme avaliada pela pontuação de CADSS, tendeu a diminuir com o tempo com o tratamento repetido com Spravato® (Figura 2C).⁴
- Em um estudo clínico de dose fixa, uma proporção discretamente maior de indivíduos no grupo de 84 mg do que no grupo de 56 mg apresentou sintomas dissociativos aumentados.⁵

Uma análise post-hoc mostrou que se um paciente apresentou dissociação na Semana 1, ele provavelmente apresentou dissociação nas Semanas 2–4. O contrário também foi observado.¹⁰

Outra análise post-hoc mostrou que as mudanças nas sensações corporais, mudanças gerais de percepção e um senso geral de estar desconectado de sua própria experiência (despersonalização) foram os itens da CADSS mais comuns em pacientes com eventos adversos de dissociação relatados pelo clínico.¹⁰

*Dissociação inclui os termos: dissociação; transtorno de despersonalização/desrealização; desrealização; transtorno dissociativo; flashback; alucinação; alucinação auditiva; alucinação visual; ilusão; alucinação somática; hiperacusia; *tinnitus*; diplopia; visão embaçada; desconforto ocular; fotofobia; comprometimento visual; disestesia; disestesia oral; parestesia; parestesia oral; parestesia faríngea; percepção alterada do tempo; devaneio; percepção delirante; sensação de calor; sensação de frio; sensação de mudança da temperatura corporal

Figura 2

A. Pacientes relatados como apresentando dissociação[‡]

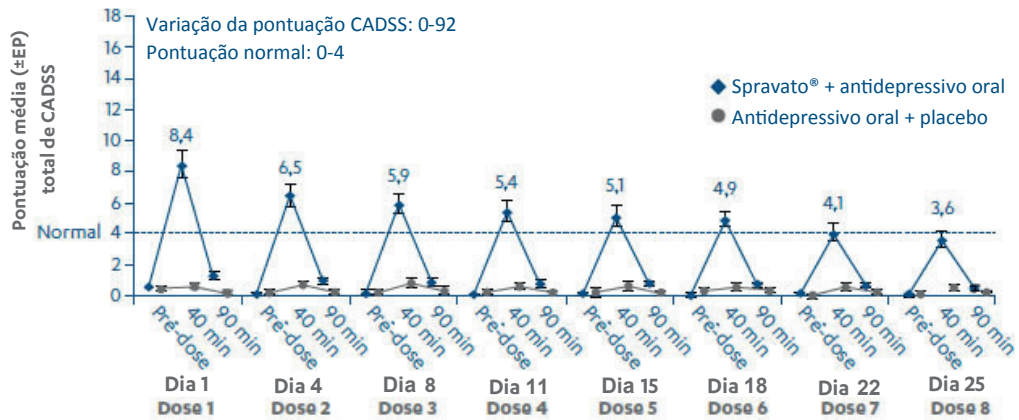


B. A dissociação foi geralmente temporária*



C. A gravidade da dissociação diminuiu com o tempo

ESTUDO CLÍNICO TRANSFORM -2



* Conforme medido por pontuação CADSS

† Dos estudos clínicos TRANSFORM-1 e 2

‡ Conforme determinado por relato de evento adverso

Adaptado de Popova V, et al. 2019



Quem apresenta risco de dissociação?

É importante revisar o histórico médico de seu paciente para avaliar seu risco prévio de dissociação.

A dissociação ocorre mais frequentemente em pessoas com histórico de:^{3,9,11}

- Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)
- Maus tratos ou eventos traumáticos na infância
- Transtornos alimentares
- Abuso de substâncias (incluindo álcool)
- Alexitimia
- Ansiedade e transtornos do humor
- Propensão ao suicídio

Como avaliar e gerenciar a dissociação ^{4,6}

Não existem orientações específicas para o gerenciamento da dissociação; no entanto, os profissionais da saúde envolvidos nos estudos clínicos de Spravato® consideraram os seguintes passos úteis:

- **Pré-administração**

- Deixe o paciente ciente de que ele pode apresentar dissociação, mas certifique-o de que os sintomas devem melhorar de forma relativamente rápida e pode ser uma experiência positiva ou negativa.
- Forneça um ambiente seguro, confortável e calmo para a administração de Spravato®. Luzes fortes ou muitos estímulos concomitantes podem atrapalhar.
- Pode ser útil sugerir ao paciente que foque em pensamentos agradáveis ou ouça uma música “ambiente” durante a sessão.

- **Pós-administração**

- Identifique a dissociação se o paciente relatar sintomas ou se comportar de forma que indique dissociação.
- Ofereça apoio e assistência ao paciente caso ele expresse preocupação enquanto apresenta dissociação.
- Embora a maioria dos casos de dissociação não exija intervenção farmacológica, prescrever benzodiazepínicos, com base no parecer clínico, pode ser útil para pacientes que apresentam um alto grau de ansiedade.
- No caso de experiência dissociativa visual, pode ajudar aconselhar o paciente a não fechar os olhos.
- Se o paciente apresentar dissociação, reassegure-o de que seus sintomas devem melhorar de forma relativamente rápida.
- Observe o paciente até que ele esteja pronto para partir com base no parecer clínico.



Dirigir um veículo motorizado ou operar máquinas necessita de alerta mental e coordenação motora totais. Instrua os pacientes a não dirigirem ou operarem máquinas até o dia seguinte à administração de Spravato®, após um sono de boa qualidade.¹

► Perturbações da consciência (sedação)

Quais são as evidências de perturbações da consciência com Spravato®?

A frase “perturbações da consciência” inclui uma variedade de sintomas de sedação relatados, estado alterado de consciência, consciência flutuante, nível reduzido de consciência e perda de consciência, a letargia, sonolência, torpor e estupor.¹²

- Em estudos clínicos de Fase 3, 21,7% dos pacientes apresentaram “perturbações da consciência” (um termo que inclui uma variedade de sintomas*) após administração de Spravato® conforme determinado pelo relato de evento adverso; 94,8% destes eventos foram relatados como leves ou moderados.¹²
- Cinco pacientes descontinuaram estudos clínicos de Fase 3† devido a eventos de “perturbações da consciência”.^{‡8}
- Geralmente a sedação começou pouco depois da administração e atingiu o pico em 30 a 45 minutos após a administração de Spravato.¹²
- A sedação geralmente se resolveu dentro de 1,5 hora após a dose.¹
- Todos os casos de sedação se resolveram sem intervenção médica; não foi observada angústia respiratória e os parâmetros hemodinâmicos permaneceram dentro da variação normal.¹²



*Conforme definido pelos termos do MedDRA sedação, estado alterado de consciência, consciência flutuante, nível reduzido de consciência, perda de consciência, letargia, sonolência, torpor ou estupor

† Todos no estudo clínico SUSTAIN-2; nenhuma descontinuação devido a eventos de “perturbações da consciência” foi observada no TRANSFORM 1, 2 ou 3

‡ Conforme definido pelos termos do MedDRA sedação, sonolência ou níveis reduzidos de consciência.

Quais são as evidências de sedação com Spravato®?

Sedação é um espectro de sintomas que variam de sonolência leve à perda de consciência ou anestesia.¹³

- Sedação foi avaliada em detalhes durante os estudos clínicos de Spravato® utilizando a escala MOAA/S.¹³
 - A incidência de sedação moderada a maior, definida como pontuação MOAA/S ≤ 3 , foi de 8 a 15% em pacientes tratados com Spravato® em comparação com 0,9 a 1,8% em pacientes tratados com placebo (Figura 3).⁸
 - A sedação foi principalmente leve (pontuação MOAA/S de 4) com apenas 10 de 1601 pacientes tratados com Spravato® apresentando sedação grave (pontuação MOAA/S de 0 ou 1).¹²
 - Um mecanismo importante para alguns dos valores de sedação fora do limite pode ter sido o uso concomitante de benzodiazepínicos.¹²
 - Uma análise post-hoc* revelou que se um paciente apresentou sonolência (um sintoma de sedação) na primeira semana, ele geralmente apresentou sonolência nas semanas subsequentes. O contrário também foi observado.⁶

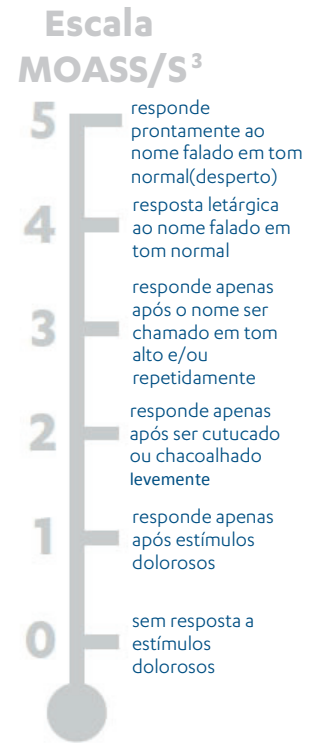
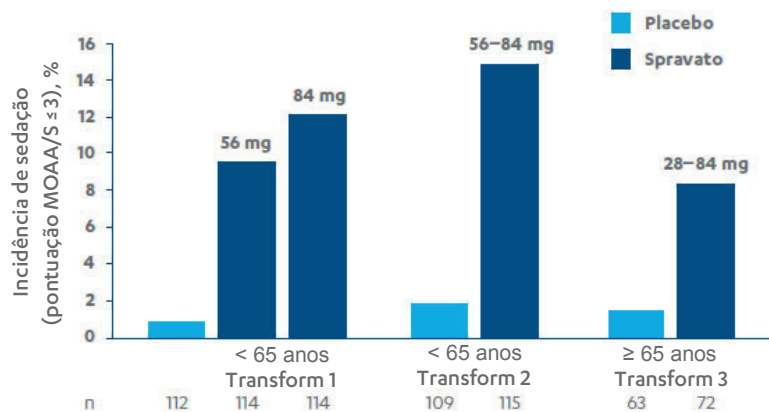


Figura 3.

Incidência de sedação em estudos clínicos de Spravato®⁸



*A partir dos estudos clínicos TRANSFORM 1 e 2.

*Estudos TRANSFORM 1 e 2.



Quem apresenta risco de sedação?

O que aumenta o risco de sedação?

- Determinadas medicações depressoras do SNC, como benzodiazepínicos ou opioides, podem aumentar a sedação. Se seu paciente estiver recebendo estas medicações, monitore-o atentamente para sedação após a administração de Spravato®.¹
- Álcool também pode aumentar a sedação; portanto, aconselhe seus pacientes a evitarem o álcool por um dia antes e depois de seu tratamento com Spravato®.¹



Considere os riscos e benefícios para o paciente individual antes de decidir iniciar ou não o tratamento com Spravato®.

Como avaliar e gerenciar a sedação ¹

- **Pré-administração**

- Considere as medicações concomitantes do paciente e avalie os riscos e benefícios para o paciente individual antes de iniciar o tratamento com Spravato®.
- Garanta o monitoramento atento se qualquer das medicações do paciente puder aumentar seu risco de sedação.
- Avise o paciente que ele pode apresentar sedação, mas assegure-o de que os sintomas devem melhorar de forma relativamente rápida.
- Forneça um ambiente seguro e protegido para a administração de Spravato®.

- **Pós-administração**

- O paciente deve ser monitorado por um profissional da saúde após a administração de Spravato.
- A possível sedação deve ser regularmente avaliada por meio da avaliação da resposta do paciente a estímulos.
- No caso de perda de consciência, monitorar o paciente atentamente para angústia respiratória e alteração nos parâmetros hemodinâmicos.
- Observe o paciente até que ele esteja pronto para partir com base no parecer clínico.



Dirigir um veículo motorizado ou operar máquinas necessita de alerta mental e coordenação motora totais. Instrua os pacientes a não dirigirem ou operarem máquinas até o dia seguinte à administração de Spravato®, após um sono de boa qualidade.¹

► Pressão arterial elevada

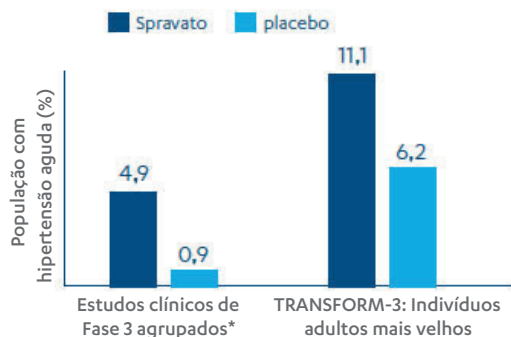
Quais são as evidências de pressão arterial elevada com Spravato®?

- A administração de Spravato® pode aumentar temporariamente a pressão arterial, durando aproximadamente 1-2 horas.¹
- Entre 6,6 e 12,5% dos pacientes tratados com Spravato® apresentaram pressão arterial elevada entre todos os estudos clínicos de Fase 3.^{4,6,7,15}
- Menos de 1% dos pacientes em um estudo crônico descontinuou Spravato® devido à pressão arterial elevada.⁷
- A incidência de pressão arterial elevada que resultou em “hipertensão clínica aguda” (definida como sistólica ≥ 180 mmHg ou diastólica ≥ 110 mmHg) foi de 4,9% em pacientes adultos tratados com Spravato® e 11% em pacientes adultos mais velhos (≥ 65 anos) (Figura 4A).¹²

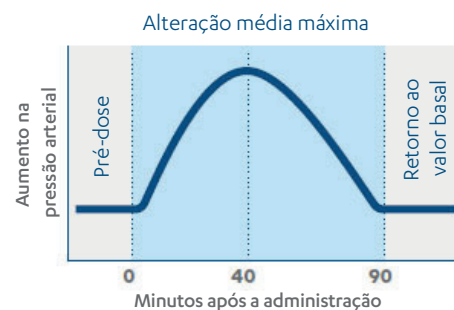
- Semelhante à dissociação, o aumento na pressão arterial atingiu o pico em aproximadamente 40 minutos após a administração (Figura 4B).⁶
- Pacientes adultos mais velhos (≥ 65 anos) apresentaram um aumento médio maior na pressão arterial após a administração de Spravato® em comparação com pacientes adultos < 65 anos.¹²
- Eventos adversos decorrentes do tratamento de pressão arterial elevada e taquicardia foram temporários, não sérios e não exigiram qualquer ação em relação à administração de Spravato®.⁷

Figura 4.

A. Porcentagem da população que apresentou pressão arterial elevada que resultou em hipertensão aguda^{†15}



B. Alteração na pressão arterial com Spravato

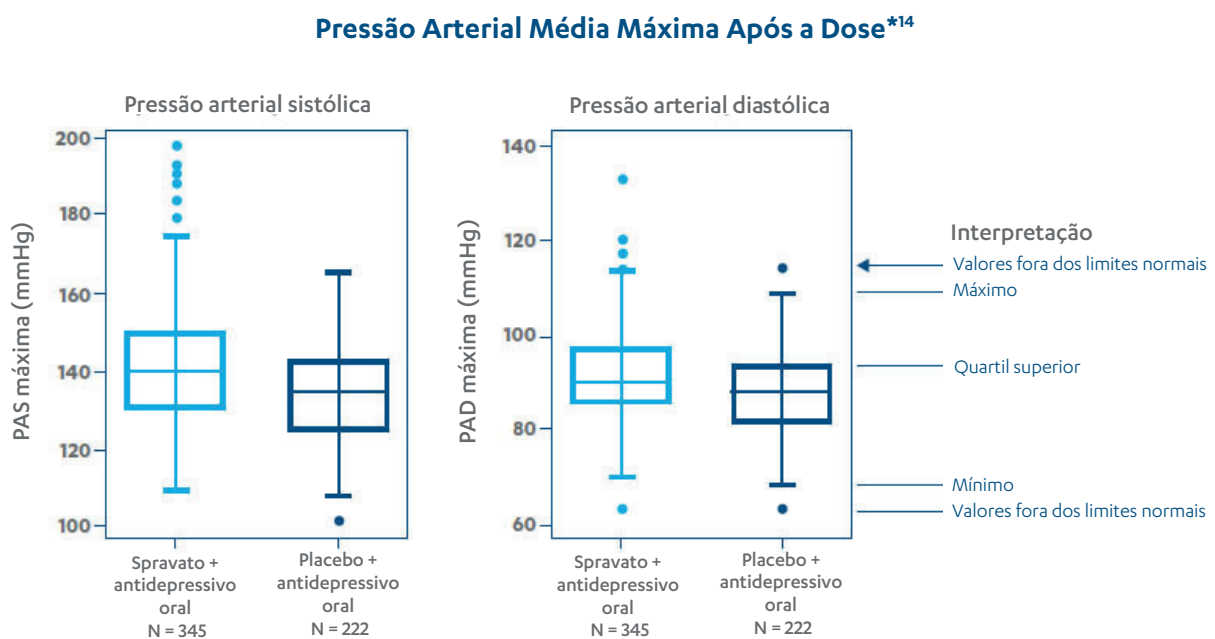


*A partir dos estudos clínicos TRANSFORM-1 e -2

†Definido como pressão arterial sistólica ≥ 180 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg

- Em ensaios clínicos, os aumentos da pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD) ao longo do tempo foram de cerca de 7 a 9 mmHg na PAS e de 4 a 6 mmHg na PAD 40 minutos após a dose e 2 a 5 mmHg na PAS e 1 a 3 mmHg na PAD, 1,5 horas após a dose, em pacientes que receberam cetamina mais antidepressivos orais.¹
- A variação das leituras de pressão arterial máxima para pacientes de 18-64 anos tratados com Spravato® está ilustrada na Figura 5.¹⁴

Figura 5.



Elaborado a partir de Tobias JD & Leder M. Saudi J Anaesth 2011.

*Resultados agrupados a partir da fase de indução de estudos duplo-cegos de 4 semanas de pacientes de 18-64 anos



Quem apresenta risco de pressão arterial elevada? ¹

Contraindicações ¹

- Spravato® é contraindicado para pacientes para os quais um aumento na pressão arterial ou pressão intracraniana impõe um risco sério, incluindo:
 - Pacientes com doença vascular aneurismática (incluindo aneurisma intracraniano, torácico ou da aorta abdominal, ou de vasos arteriais periféricos)
 - Pacientes com histórico conhecido de hemorragia intracerebral

É importante obter um histórico médico completo para qualquer paciente que possa receber Spravato® para avaliar os riscos e benefícios de Spravato® para o paciente individual e o nível de risco de pressão arterial elevada.

- Pacientes com condições cardiovasculares e cerebrovasculares ou eventos cardiovasculares recentes devem ser avaliados atentamente antes de prescrever Spravato®, e o tratamento deve ser iniciado apenas se os benefícios superarem os riscos.
- Exemplos de condições que devem ser atentamente consideradas incluem (entre outros):¹
 - Hipertensão instável ou mal controlada¹
 - Histórico (dentro de 6 semanas) de eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio (IM). Os pacientes com histórico de IM devem estar clinicamente estáveis e não devem apresentar sintomas cardíacos antes da administração
 - Histórico (dentro de 6 meses) de acidente vascular cerebral isquêmico ou crise isquêmica temporária¹
 - Valvulopatia hemodinamicamente significativa, como regurgitação da válvula mitral, estenose da aorta ou regurgitação aórtica. Insuficiência cardíaca Classe *New York Heart Association* (NYHA) III-IV de qualquer etiologia
 - Uso concomitante de Spravato® com psicoestimulantes (por exemplo, anfetaminas, metilfenidato, modafanil, armodafinil) ou inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) (por exemplo, tranilcipromina, selegilina, fenelzina) pode aumentar a pressão arterial. Monitorar atentamente a pressão arterial com o uso concomitante de Spravato com psicoestimulantes ou IMAOs.

Como avaliar e monitorar a pressão arterial elevada¹

• Pré-administração

- A pressão arterial deve ser aferida antes da administração de Spravato®.
- Se a pressão arterial de um paciente estiver elevada (ver Figura 5 para valores de orientação), confirme novamente sua pressão arterial.
- Se a pressão arterial do paciente ainda estiver elevada, considere intervenção no estilo de vida ou farmacológica para reduzir a pressão arterial antes de iniciar o tratamento com Spravato®.
- Considere as medicações concomitantes do paciente e avalie os riscos e benefícios para o paciente individual antes de decidir adiar o tratamento com Spravato®.

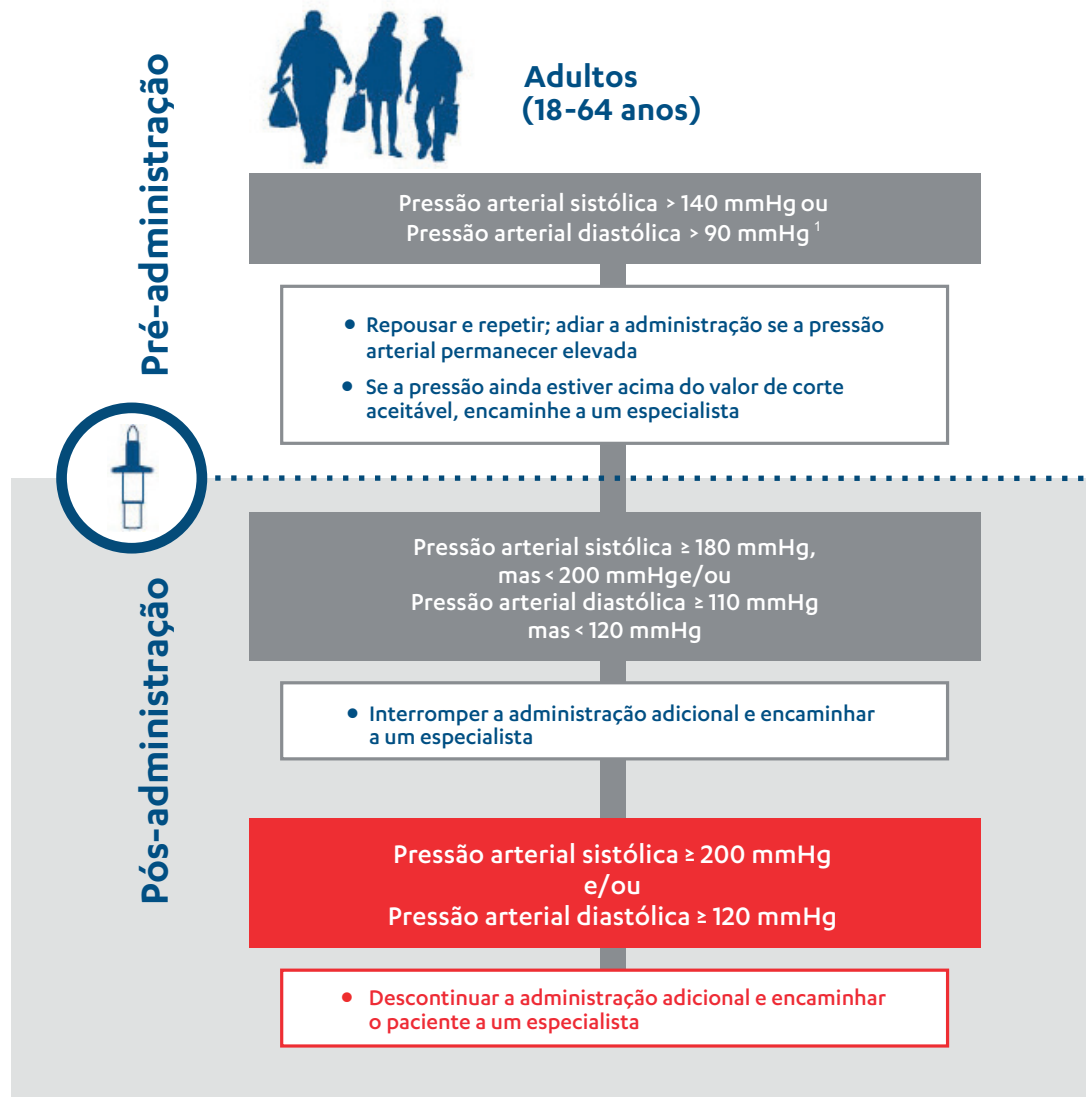
• Pós-administração

- A pressão arterial deve ser aferida cerca de 40 minutos após a administração.
- Em caso de elevação
 - o A pressão arterial deve ser novamente verificada (pelo menos antes da alta) para garantir que volte a um nível estável e aceitável.
 - o Se necessário (por exemplo, se a pressão arterial permanecer elevada por mais de 90 minutos), discuta o caso com um especialista para considerar a necessidade de uma medicação anti-hipertensiva de ação rápida com o monitoramento contínuo até que a pressão arterial volte a níveis estáveis e aceitáveis. Informações adicionais sobre o gerenciamento da hipertensão podem ser encontrados nas diretrizes da *European Society of Cardiology (ESC)* (www.escardio.org).
 - o Se a pressão arterial de um paciente permanecer elevada, busque assistência de médicos experientes no gerenciamento da pressão arterial.

Como reconhecer um episódio hipertensivo

- **Monitore se há sinais de um episódio hipertensivo, que pode incluir:**¹⁶
 - Dor de cabeça
 - Dor torácica
 - Falta de ar
 - Vertigem
 - Náusea
- **Encaminhe pacientes com sintomas de uma crise hipertensiva imediatamente para o atendimento de emergência.**¹⁶

Figura 6. Monitoramento e gerenciamento da pressão arterial elevada¹



Foram observados outros eventos cardiovasculares com Spravato®?

- Outros eventos cardiovasculares não foram considerados riscos identificados clinicamente importantes.¹²
- Aumentos médios na frequência de pulso após administração de Spravato® não foram clinicamente significativos em nenhum dos estudos de Fase 3.¹²
 - A proporção de indivíduos com aumentos anormais na frequência de pulso decorrentes do tratamento foi baixa e similar entre os grupos Spravato® e placebo.¹²
- Não foram observados efeitos clinicamente relevantes nos parâmetros de ECG no programa de desenvolvimento clínico de Spravato®.¹⁴

► Abuso do medicamento

Quais são as evidências de abuso de medicamento com Spravato®?

- Cetamina, uma mistura racêmica de arcetamina e escetamina, tem um potencial bem conhecido para abuso recreativo.¹⁷ Spravato® contém escetamina e pode estar sujeito a abuso e desvio no uso.¹
- Entretanto, não houve relatos de comportamento de busca pela droga (por exemplo, solicitações para alterações de dose e/ou desvio de kits) durante os estudos clínicos de Fase 3.¹²
- Na prática clínica no mundo real, o risco de abuso de Spravato® é minimizado pelo design do produto, administração supervisionada e um modelo de distribuição regulamentado.¹²

- Com base nos resultados de PWC-20*, não houveram evidências de estudos clínicos que sugerissem uma síndrome de abstinência distinta após a interrupção do tratamento com Spravato®.¹²
- Dados de todos os estudos clínicos com Spravato® foram examinados para a ocorrência de eventos adversos relacionados ao SNC e que sugerissem abuso do medicamento. Os eventos adversos pós-dose mais comuns que puderam ser associados ao possível abuso foram tontura, sonolência e dissociação.^{4,7}
 - Os sintomas foram relatados predominantemente pouco depois da administração com Spravato®, foram temporários e autolimitantes, e leves ou moderados em intensidade.^{4,7}

Como minimizar o risco de abuso do medicamento

- O potencial para abuso, mal uso e desvio de Spravato® é minimizado devido ao fato de a administração ocorrer sob supervisão direta de um profissional da saúde.
- O dispositivo de spray nasal de uso único contém um produto residual mínimo depois de utilizado e deve ser cuidadosamente descartado de acordo com as regulamentações locais.¹
- Spravato® é administrado em doses e frequência baixas (84 mg duas vezes por semana em sua fase de administração mais frequente). Em contraste, o uso não prescrito de cetamina pode variar de 10-250 mg entre usuários recreativos, 25 a 4000 mg entre abusadores frequentes.¹⁸
- Não houveram relatos de pacientes solicitando um aumento na dose ou na frequência de administração (um possível indicador inicial de comportamento de busca pela droga) nos estudos clínicos de Spravato®.⁸

*Checklist de Abstinência do Médico de 20 Itens



Quem apresenta risco de abuso do medicamento?

- Avalie cuidadosamente o risco de cada paciente para abuso ou mal uso antes de prescrever Spravato®. Indivíduos com histórico de abuso ou dependência de drogas podem estar em maior risco de abuso e mal uso de Spravato®.¹

Como avaliar e monitorar a presença de sinais de abuso do medicamento¹

- Monitore continuamente os pacientes que recebem Spravato® para qualquer sinal de abuso
- Sinais de abuso podem incluir: tentativa de desvio (tentativa de obter mais sprays nasais), comportamento de busca pela droga (solicitação de doses mais frequentes ou mais altas de Spravato® sem necessidade médica) e outros sintomas de fissura ou abstinência da droga. Se os pacientes apresentarem cistite intersticial, isso pode ser um sinal de que eles têm abusado de cetamina ilícita (nenhum caso de cistite intersticial relacionada a Spravato® foi observado em nenhum dos estudos clínicos¹)
- Se houver suspeita de abuso, monitore os sintomas e consulte os sistemas de suporte e especialistas em abuso locais.

Linha do tempo de minimização de risco¹

Preparação	Pré-administração
<ul style="list-style-type: none">• Avaliar cuidadosamente os pacientes elegíveis, considerando suas comorbidades, medicações concomitantes e risco individual para os quatro riscos identificados• Discutir os quatro riscos identificados com o paciente e explicar os sintomas que ele pode apresentar• Aconselhar o paciente a evitar:<ul style="list-style-type: none">- comer por 2 horas- utilizar corticosteroide ou descongestionante administrado via nasal por 1 hora- beber líquidos por 30 min• Se o paciente não estiver internado, instruir o paciente a planejar ir para casa de transporte público ou providenciar que outra pessoa o leve para casa depois de administrar Spravato®	<ul style="list-style-type: none">• Fornecer um ambiente seguro e calmo para administração de Spravato®• Aferir a pressão arterial e garantir que esteja dentro de um limite aceitável• Garantir que o paciente saiba como autoadministrar Spravato®• Confirmar que, antes da administração de Spravato®, o paciente evitou:<ul style="list-style-type: none">- comer por 2 horas- utilizar corticosteroide ou descongestionante administrado via nasal por 1 hora- beber líquidos por 30 min

Pós-administração¹

- Monitorar regularmente o paciente para eventos adversos
- Aferir a pressão arterial do paciente cerca de 40 minutos após a dose e subsequentemente, conforme clinicamente justificado

Paciente pronto para partir¹

- Utilizar a *checklist* para profissionais de saúde
- Confirmar se a pressão arterial está em níveis aceitáveis
- Garantir que o paciente esteja clinicamente estável antes de ir para casa
- Verificar como o paciente está se sentindo antes de partir
- Garantir que o paciente tenha planejado ir para casa de transporte público ou que tenha providenciado que outra pessoa o leve para casa



Dirigir um veículo motorizado ou operar máquinas necessita de alerta mental e coordenação motora totais. Instrua os pacientes a não dirigirem ou operarem máquinas até o dia seguinte à administração, após um sono de boa qualidade.¹

Checklist para profissionais de saúde

A cada sessão de tratamento, os pacientes devem ser supervisionados durante e depois da administração de Spravato por um profissional de saúde até que estejam estáveis, com base no parecer clínico.

O médico responsável pela aplicação do tratamento é responsável por decidir se o paciente está clinicamente estável, com base nesta lista de verificação e em seu julgamento clínico e, portanto, não precisa mais ser monitorado por um profissional de saúde.

Avaliações clínicas

- 1. Estados dissociativos e distúrbios de percepção temporários (dissociação):** Você confirmou se o paciente não apresenta sinais de dissociação ou alterações de percepção que possam comprometer seu funcionamento?
- 2. Perturbações da consciência (sedação):** Você confirmou se o paciente está totalmente desperto e respondendo a estímulos (ou seja, não apresenta sedação)?
- 3. Pressão arterial elevada:** Os valores de pressão arterial do paciente se encontram em níveis aceitáveis?
- 4. Outros eventos adversos:** Quaisquer outros eventos adversos se resolveram?

O paciente

- 5.** Você aconselhou o paciente de que ele não deve dirigir ou operar máquinas até o dia seguinte, após um sono de boa qualidade?
- 6.** Se aplicável, o paciente planejou ir para casa de transporte público ou providenciou para que outra pessoa o levasse para casa?

Pronto para partir

- 7.** Você, o médico responsável pelo tratamento, considera que o paciente está clinicamente estável e não precisa mais ser monitorado por um profissional de saúde com base em seu julgamento clínico?



ADVERTÊNCIA: Instrua os pacientes a não se envolverem em atividades possivelmente perigosas, como dirigir um veículo motorizado ou operar máquinas, até o dia seguinte à administração de Spravato, após um sono de boa qualidade.

Recomendações para instalação de atendimento à saúde para monitoramento de pacientes antes e depois da administração de Spravato®

- Uma sala para administração de Spravato® e monitoramento pós-administração.
- Uma cadeira na qual o paciente possa reclinar a cabeça durante a administração de Spravato® (45°).
- Equipamento de monitoramento da pressão arterial (um esfigmomanômetro).
- Ao tratar pacientes com doenças cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis condições, equipamento de reanimação adequado e profissionais de saúde com treinamento na ressuscitação cardiopulmonar deve estar disponível.¹

Como relatar eventos adversos



safe@janbr.jnj.com



0800 7011 851
Todos os dias úteis (08-18hs)

Referências

1. Bula Spravato® (cloridrato de escetamina), 2020.
2. Molero P, et al. CNS Drugs 2018; 32: 411–420.
3. Maaranen P, et al. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39:387–394.
4. Daly E, et al. Poster W68. American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) 2018 Annual Meeting, Miami Beach, USA. 30 May 2018.
5. Fedgchin M, et al. Poster 18. The 9th Biennial Conference of the International Society for Affective Disorders (ISAD) and the Houston Mood Disorders Conference. Houston, USA. 21 September 2018.
6. Popova V, et al. Poster W30. American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) 2018 Annual Meeting, Miami Beach, USA. 30 May 2018.
7. Wajs E, et al. Poster T67. American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) 2018 Annual Meeting, Miami Beach, USA. 31 May 2018.
8. Janssen Cilag Internacional. Esketamine Summary of Product Characteristics 2018.
9. Bremner JD, et al. J Trauma Stress 1998; 11: 125–136.
10. Williamson D, et al. Poster. The International Society for CNS Clinical Trials and Methodology (ISCTM) 2019 Annual Scientific Meeting. Washington DC, USA. 20 February 2019.
11. Kisiel CL and Lyons JS. Am J Psychiatry 2001; 158:1034–1039.
12. EMA. SPRAVATO Summary of the risk management plan 2019.
13. American Society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia 2014; Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation/analgesia>. Accessed March 2019.
14. Tobias JD & Leder M. Saudi J Anaesth 2011; 5:395–410.
15. Ochs-Ross R, et al. Poster W27. American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) 2018 Annual Meeting, Miami Beach, USA. 30 May 2018.
16. Salkic S, et al. Mater Sociomed 2014; 26:12–16.
17. Liu Y, et al. Brain Res Bull 2016; 126:68–73.
18. Morgan CJA, et al. Addiction 2009; 104:77–87.
19. Addiction Medicine: Closing the Gap Between Science and Practice. A Report by CASAColumbia (June 2012). Available from: <https://www.centeronaddiction.org/addiction-research/reports/addiction-medicine-closing-gap-between-science-and-practice>. Accessed February 2019.
20. Fu D, et al. J Clin Psychiatry 2020; 81: 19m13191.
21. Ionescu DF, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2020; pyaa068

Yvonne Ford, Sem título

Arte de Reflections Art in Health,
uma instituição beneficente liderada por usuários que promove
a saúde mental positiva por meio de artes criativas.

Material destinado exclusivamente a profissionais da saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos .
Produzido em Agosto de 2021 -EM-67028

SAFE Janssen
Serviço de Atendimento Especializado
em Farmacovigilância
safe@janbr.jnj.com
0800 7011 851

INFOC
Informações Científicas
infoc@janbr.jnj.com

janssen 

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson