



איבון פורז, ללא שם

אמנות מפרויקט Reflections Art in Health, ארגון צדקה לקידום בריאות נפשית דרך יצירה

צעדים לצמצום הסיכון בקרב מטופלים המשתמשים בתרסיס ספראבטו לאף (אסקטמין)

גרסה 1

תאריך אישור משרד הבריאות: יולי 2020

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

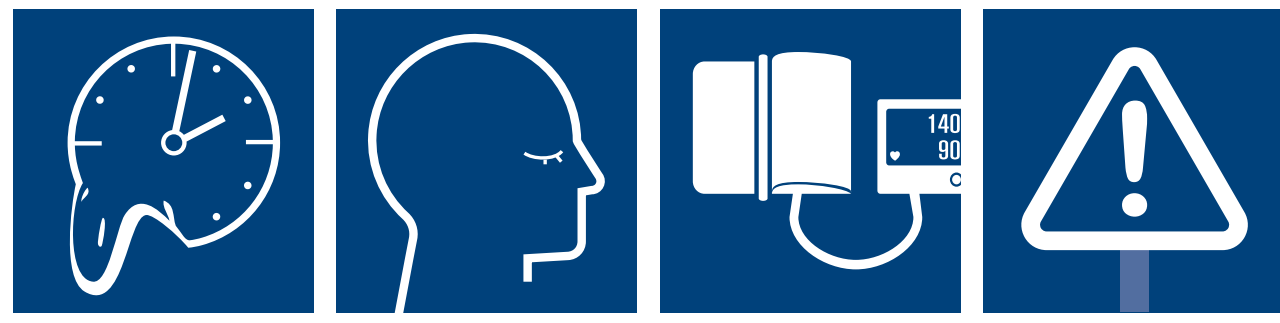
מצבים דיסוציאטיביים חולפים והפרעות בתפיסה		
הפרעות בהכרה (ישנוניות)		
עלייה בלחץ הדם		
שימוש לרעה בתרופה		
הנחיות מקומיות למתן מרשמים		
מבוא	5	
מהי ספראבטו?	6	
מנגנון הפעולה של ספראבטו	7	
אופן הטיפול בספראבטו	8	
דרישות ממרמז הרפואי שבו ניתנת ספראבטו	8	
מצבים המצריכים תשומת לב מיוחדת	8	
ניטור המטופלים לפני הטיפול בספראבטו ואחריו	8	
מוכנות לעזוב את המרפאה	9	
מצבים דיסוציאטיביים חולפים והפרעות בתפיסה	13	
מהם מצבים דיסוציאטיביים חולפים והפרעות בתפיסה (דיסוציאציה)?	13	
מה ידוע על דיסוציאציה בעת הטיפול בספראבטו?	14	
אילו מטופלים נמצאים בסיכון לדיסוציאציה?	16	
הערכת הדיסוציאציה והטיפול בה	17	
הפרעות בהכרה (ישנוניות)	21	
מה ידוע על הפרעות בהכרה בעת הטיפול בספראבטו?	21	
מה ידוע על ישנוניות בעת הטיפול בספראבטו?	22	
מיהם המטופלים שיש להם סיכון לישנוניות?	23	
הערכת הישנוניות והטיפול בו	24	
עלייה בלחץ הדם בעת הטיפול בספראבטו	27	
מה ידוע בנוגע לעלייה בלחץ הדם בעת הטיפול בספראבטו?	27	
לאילו אנשים יש סיכון לעלייה בלחץ הדם?	29	
ההערכה והניטור של עלייה בלחץ הדם	30	
האם נראו אירועים קרדיווסקולריים נוספים בעקבות הטיפול בספראבטו?	31	
שימוש לרעה	35	
מהם הסימנים לשימוש לרעה בספראבטו?	35	
צמצום הסיכון לשימוש לרעה בתרופה	35	
לאילו אנשים יש סיכון לשימוש לרעה בתרופה?	36	
הנחיות מקומיות למתן מרשמים	39	
אופן הדיווח על אירועים חריגים ותופעות לוואי	39	
לוח זמנים להפחתת הסיכון	40	
מקורות	42	
	3	

▼ תכשיר זה מצריך המשך ניטור ומעקב. הניטור יאפשר לזהות במהירות בעיות בטיחות חדשות. המטפלים בתכשיר מתבקשים לדווח על כל חשד לתופעת לוואי. למידע על אופן הדיווח על תופעות לוואי, עיין בסוף החוברת (עמוד 39).

מבוא

אנא קרא בעיון את העלון לרופא של התכשיר (SmPC) לפני שתתחיל לשתות ספראבטו (Spravato®) (תרסיס אסקטמין לאף [esketamine]).

המדריך לצוות הרפואי מיועד ליידע אודות ארבעת הסיכונים המזוהים עם הטיפול בספראבטו: מצבים דיסוציאטיביים חולפים והפרעות בתפיסה (דיסוציאציה), הפרעות בהכרה (ישנוניות), עלייה בלחץ הדם ושימוש לרעה בתרופה. המדריך מתאר את הסיכונים ומסביר כיצד ניתן לצמצם ולהתמודד איתם.



מצבים דיסוציאטיביים חולפים והפרעות בתפיסה (דיסוציאציה) | הפרעות בהכרה (ישנוניות) | עלייה בלחץ הדם | שימוש לרעה

נא ייעץ למטופלים, למטפלים שלהם ולבני משפחותיהם הקרובים לקרוא את המדריך למטופל, כדי שייבנו את הסיכונים האפשריים של הטיפול בספראבטו.

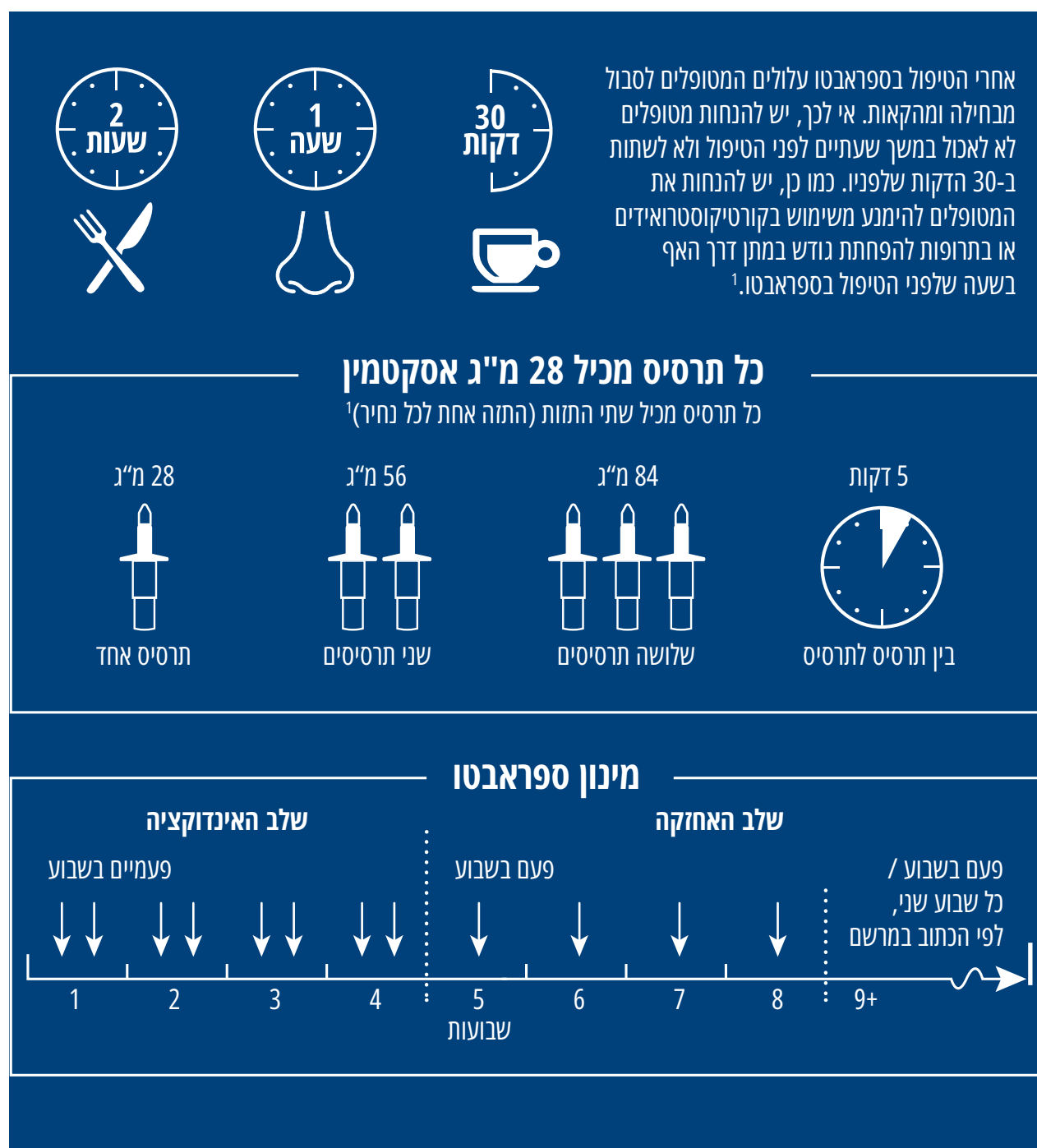
מהי ספראבטו®?

ספראבטו® היא אנטגוניסט לקולטן N-methyl-D-aspartate (NMDA) הניתן בשילוב עם תרופות מסוג SSRI או SNRI, ומיועד לטיפול במבוגרים עם דיכאון מאג'ורי עמיד לטיפול, אשר לא הגיבו לשני טיפולים שונים לפחות בתרופות נגד דיכאון, באפיוזות הדיכאון הנוכחית שדרגתה בינונית עד קשה.

אופן הטיפול בספראבטו®

ספראבטו ינטל על ידי המטופל, תחת השגחתו הישירה של איש צוות רפואי.¹ בזמן הטיפול בספראבטו, על המטופל לשבת כשראשו מוטה לאחור בזווית 45 מעלות.¹ לפרטים מלאים, עיין בכרטיס מידע בטיחות למטופל או בעלון לצרכן ובעלון לרופא של התכשיר בישראל.

ההחלטה על מתן ספראבטו צריכה להתקבל בידי פסיכיאטר. לאחר מתן הטיפול נדרש ניטור של איש צוות רפואי המנוסה במדידת לחץ דם.¹



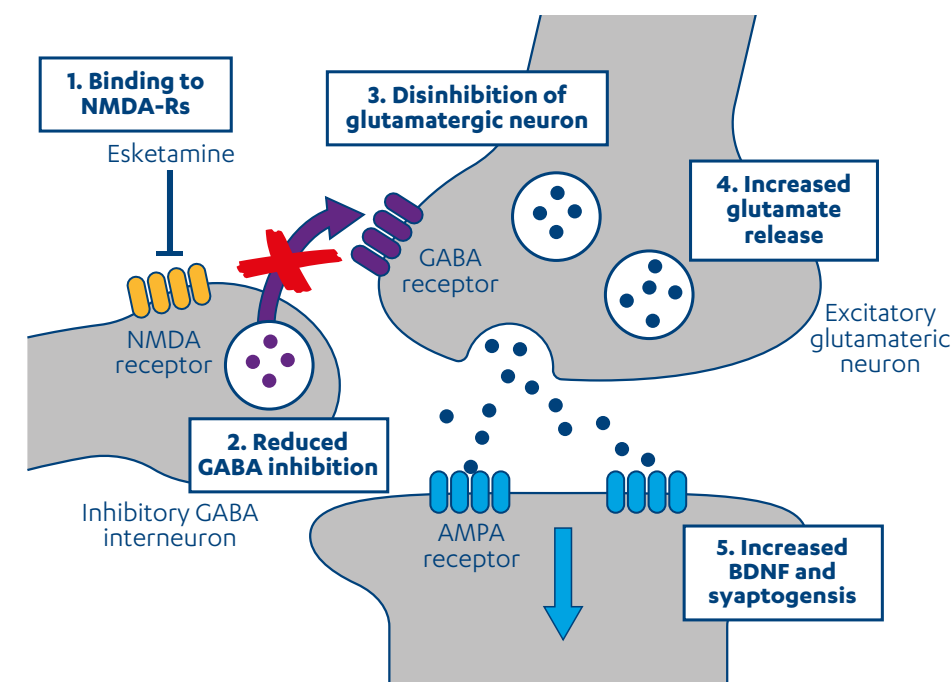
מנגנון הפעולה של ספראבטו®?

אסקטמין הוא האנכטיומר S של הקטמין הרצמי. זהו אנטגוניסט לא סלקטיבי ולא תחרותי של הקולטן methyl-D-aspartate- (NMDA), שהוא קולטן יונטרופי לגלוטמט (איור 1).^{2,1} הזיקה של אסקטמין לקולטן NMDA גדולה בערך פי ארבעה מזאת של ארקטמין (אנכטיומר R של קטמין).³

באמצעות הפעילות האנטגוניסטית על הקולטן NMDA, אסקטמין גורם לעלייה זמנית בשחרור גלוטמט, המובילה לעלייה בגירוי הקולטן α amino 3 hydroxy 5 methyl 4 isoxazolepropionic acid receptor (AMPA), ובעקבות זאת לעליה ברמת האיתות (signaling) הניורטרופי, העשויות לתרום לשחזור התפקוד של סינפסות באזורי המוח האחראים לוויסות מצב הרוח וההתנהגות הרגשית. ייתכן שהתגובה המהירה נובעת משחזור ההולכה העצבית המעודדת פעילות דופמין באזורי המוח המעורבים בסיפוק ובמוטיבציה, ומהפחתת הגירוי באזורי המוח המעורבים באנהדוניה.¹

מעצם מנגנון הפעולה של ספראבטו, התרופה מקושרת לתופעות לוואי מסוימות, לרבות ארבעת הסיכונים הנדונים במדריך זה: מצבים דיסוציאטיביים חולפים והפרעות בתפיסה (דיסוציאציה), הפרעות בהכרה (ישננויות), עלייה בלחץ הדם ושימוש לרעה בתרופה.¹

איור 1



דרישות מהמרכז הרפואי שבו ניתנת ספראבטו®

הן מתן התכשיר ספראבטו והן ההשגחה שלאחר המתן צריכים להיות במתקן רפואי מתאים.

- התכשיר יינתן במסגרת שירותי בריאות נפש, אשר מצויים בתוך מרפאה כוללנית.

- עמידה בתוכנית ההפצה המבוקרת - למטופל תהיה גישה לתכשיר רק במעמד הנטילה.

- מרפאה בה ניתן לקיים את ההשגחה הנדרשת:

- < מכשיר לניטור לחץ הדם במרכז שבו ניתן הטיפול.

- < בעת הטיפול במטופלים עם מחלות קרדיוסקולריות או נשימתיות, בעלות חשיבות קלינית או לא יציבות, נדרשים ציוד

- החייאה מתאים ונוכחות של אנשי מקצוע מתחום הבריאות, המיומנים בביצוע פעולות החייאה.¹

מצבים המצריכים תשומת לב מיוחדת

במטופלים עם מחלות קרדיוסקולריות או נשימתיות משמעותיות קלינית או לא יציבות, יש להתחיל את הטיפול בספראבטו רק אם התועלת עולה על הסיכון. להלן מספר דוגמאות (אך לא מוגבל למצבים אלה):¹

- אי ספיקת ריאות משמעותית, לרבות מחלת ריאות חסימתית כרונית

- דום נשימה בשינה במקביל להשמנת יתר חולנית ($BMI \geq 35$)

- ברדיארטמיות או טכיאריתמיות המובילות לחוסר יציבות המודינמית

- היסטוריה של אוטם בשריר הלב. מטופלים אלה צריכים להיות יציבים מבחינה קלינית וללא תסמינים קרדיאליים לפני תחילת הטיפול

- "מחלה במסתמי הלב בעלת משמעות המודינמית או אי ספיקת לב

- (דרגה III-IV לפי הסיווג של איגוד הלב של ניו יורק [NYHA]).

ניטור המטופלים לפני מתן ספראבטו® ואחריו

לפני מתן הטיפול

אנא שוחח עם המטופל על תופעות הלוואי האפשריות, אך ציין בפניו שהתסמינים אמורים לחלוף מהר יחסית.

מדוד את לחץ הדם של המטופל וודא שהוא בטווח הבטיחותי למתן ספראבטו¹:

- $140/90 > \text{מ"מ כספית}$ למטופלים בני > 65 .

- $150/90 > \text{מ"מ כספית}$ למטופלים בני ≤ 65 .

אם לחץ הדם של המטופל גבוה יותר, אפשר לו לנוח, וחזור על המדידה.

אנא ודא שהמטופל נמנע מהדברים הבאים¹:

- אכילה, במשך שעתיים

- שימוש בקורטיקוסטרואידים או בתרופות להפחתת גודש במתן דרך האף, במשך שעה אחת

- שתיית נוזלים במשך 30 דקות.

אנא שקול את התועלת והסיכון עבור כל מטופל לפני שתחליט אם להתחיל את הטיפול בספראבטו או לא.

אחרי מתן הטיפול

אחרי מתן הטיפול בספראבטו, בכל אחת מפגישות הטיפול, על המטופלים להיות בהשגחתו של איש צוות רפואי המנוסה במדידת לחץ דם:

- יש למדוד את לחץ הדם של המטופל כ-40 דקות אחרי מתן המנה המלאה של ספראבטו (אחרי הריסוס האחרון לתוך האף), ולאחר מכן לפי הצורך הרפואי.¹

- אם לחץ הדם גבוה המשך למדוד אותו באופן סדיר עד חזרתו לרמה המקובלת.

- השגח באופן קפדני על המטופל לאיתור סימנים של דיסוציאציה, ישנוניות, דיכוי נשימתי וכל תופעת לוואי אחרת.¹

- רוב תופעות הלוואי בניסויים הקליניים היו חולפות עד שעה וחצי אחרי מתן המנה.⁴

- מטופלים עם בעיות קרדיוסקולריות או נשימתיות בעלות חשיבות קלינית או לא יציבות צריכים להיות בהשגחה צמודה.¹

- תופעות הלוואי הנפוצות ביותר של ספראבטו בקרב מטופלים עם דיכאון עמיד לטיפול היו סחרחורת (30%), בחילה (27%),

- דיסוציאציה (26%), כאב ראש (24%), ישנוניות (18%), ורטיגו (18%), הפרעה בחוש הטעם (17%), ירידה בתחושה

- (hypoesthesia) (11%) והקאות (10%).¹

- אנשים מבוגרים יותר (≤ 65) צריכים להיות בהשגחה צמודה, כי הם יכולים להיות בסיכון מוגבר לנפילות כשהם

- מתחילים להתהלך אחרי הטיפול.¹

- משך ההשגחה לאחר הטיפול יהיה שעתיים לפחות.

מוכנות לעזוב את המרפאה

- בניסוי קליני משלב 3, 93.2% מהמטופלים היו מוכנים לעזוב את המרפאה עד שעה וחצי אחרי הטיפול בספראבטו, וכל המטופלים היו מוכנים לעזוב שלוש שעות אחרי הטיפול בספראבטו.⁴

- בשל האפשרות לדיסוציאציה, לישנוניות וללחץ דם גבוה, על המטופלים להיות בהשגחתו של איש צוות רפואי עד שהם

- נחשבים ליציבים מבחינה קלינית.

- ההחלטה על מוכנותו של מטופל לעזוב את המרפאה תתקבל בידי הרופא המטפל, בעזרת "רשימת התיג למוכנות לעזוב את

- המרפאה", המצורפת למדריך זה.



הנהיגה ברכב ממונע וההפעלה של מכונות דורשת ערנות מלאה וקואורדינציה מוטורית. הנחה את המטופלים שלא לנהוג או להפעיל מכונות עד ליום שאחרי הטיפול בספראבטו ולאחר שישנו שנת לילה מלאה.

מצבים דיסוציאטיביים חולפים והפרעות בתפיסה

מהם מצבים דיסוציאטיביים חולפים והפרעות בתפיסה (דיסוצימציה)?

המונח "דיסוצימציה" מתאר קשת של מצבים. * הוא עשוי לכלול: הפרעה חולפת בתחושת הזמן והמרחב; שינוי בתפיסת הרגשות, המראות או הקולות שהאדם חווה (לדוגמה קולות הנשמעים חזקים יותר, צבעים הנראים בהירים יותר); או הרגשה סובייקטיבית של ניתוק מהסביבה או מהגוף (חוויה חוץ גופית).

חלק מהאנשים תיארו את ההרגשה כצפייה במתרחש ממקום שמחוץ לגופם. דיסוצימציה אינה מצב פסיכוטי. חלק מהאנשים תיארו אותה כחוויה חיובית, וחלק כחוויה שלילית, אך בניסויים הקליניים היא הייתה חולפת, ובדרך כלל שכנה בעוצמתה אחרי טיפולים נוספים בספראבטו.¹

* לרבות שכחה (amnesia), דפרסונלימציה (depersonalization), דראלימציה (derealization) והפרעת זהות (identity disturbance)⁸

- בניסויי שלב 3, 26% מהמטופלים חוו דיסוציאציה אחרי הטיפול בספראבטו (איור 2 א').¹
- רוב האירועים החריגים הקשורים לדיסוציאציה דווחו בתור אירועים קלים עד בינוניים בחומרתם, כאשר פחות מ-4% מהאירועים שהתרחשו בכל הניסויים משלב 3 דווחו כאירועים חמורים.¹
- בניסוי ארוך טווח, $\geq 1\%$ מהמטופלים חוו דיסוציאציה חמורה במידה שגרמה להפסקת הטיפול בספראבטו.⁶
- תסמיני הדיסוציאציה חלפו בדרך כלל עד שעה וחצי אחרי הטיפול (איור 2 ב'), וחומרתם נטתה לפחות עם הזמן ועם הקבלה של טיפולים חוזרים.¹

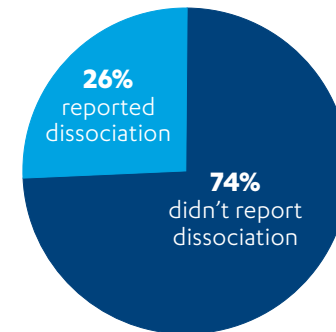
בכל ניסויי שלב 3 בספראבטו, קיבלו רק עשרה מטופלים טיפול תרופתי נגד דיסוציאציה. הטיפולים התרופתיים לא ניתנו באופן ספציפי לשם טיפול בדיסוציאציה, אלא לטיפול באי שקט או בחרדה.⁷ בניסויים הקליניים שלב 3 נבחנה הדיסוציאציה גם באמצעות הציון בסולם להערכת מצבים דיסוציאטיביים בידי הרופא (CADSS: Clinician-Administered Dissociative States Scale),⁸ על מנת להעריך את החומרה, ואת המהלך של כל אירוע דיסוציאטיבי על פני הזמן.

- חומרת הדיסוציאציה, לפי סולם CADSS, נטתה לרדת עם הזמן ועם טיפולים חוזרים בספראבטו, (איור 2 ג').⁵
- בניסוי קליני שבו ניתנה מנה קבועה של התרופה, אחוז הנבדקים שסבלו מתסמינים דיסוציאטיביים היה גבוה במקצת בזרוע הטיפול ב-84 מ"ג מאשר בזרוע הטיפול ב-56 מ"ג.⁹

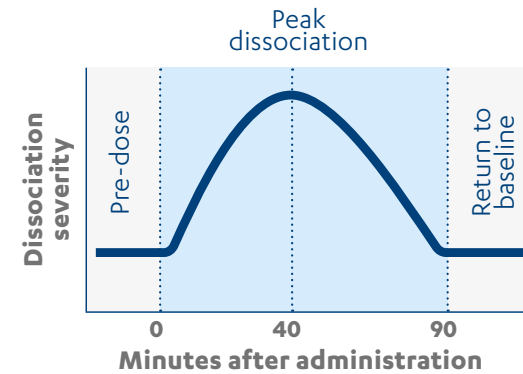
ניתוח פוסט הוק* הדגים כי מטופלים שחוו דיסוציאציה בשבוע 1 בדרך כלל חוו דיסוציאציה גם בשבועות 2-4. מצד שני, מטופלים שלא חוו דיסוציאציה בשבוע 1 בדרך כלל לא חוו דיסוציאציה גם בשבועות 2-4.¹⁰

ניתוח פוסט הוק נוסף הדגים כי התופעות הנפוצות ביותר שדווחו על ידי הרופא בשאלון ה-CADSS, אשר הופיעו אצל מטופלים עם אירועים חריגים של דיסוציאציה, היו שינויים בתחושות גופניות, שינויי תפיסה כלליים, ותחושה כללית של ניתוק מהחוויה האישית (דפרסונליזציה).¹¹

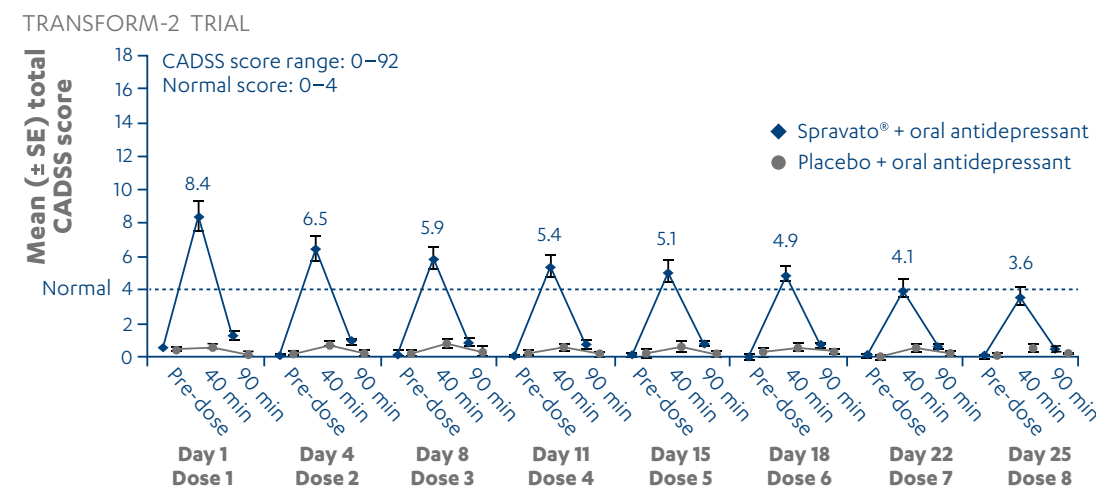
א. מטופלים שדיווחו על תחושות דיסוציאציה¹



ב. הדיסוציאציה הייתה זמנית בדרך כלל⁴



ג. חומרת הדיסוציאציה ירדה לאורך הזמן⁵



הערכת הדיסוציאציה והטיפול בה

אין הנחיות ספציפיות לטיפול בדיסוציאציה, אך בניסויים הקליניים על ספראבטו, הצוות הרפואי מצא כי הפעולות הבאות מועילות:

לפני הטיפול

- הסבר למטופל שייתכן שהוא יחוות דיסוציאציה, אך אמור לו שהתסמינים אמורים לחלוף מהר יחסית, ושייתכן שהחווייה תהיה חיובית או שלילית.
- תן את הטיפול בספראבטו בסביבה בטוחה, נוחה ורגועה, והימנע מאורות חזקים ומגירויים רבים מדי בעת מתן הטיפול.
- המלץ למטופל להתמקד במחשבות נעימות או להקשיב למוסיקה במהלך פגישת הטיפול, באופן שעשוי לעזור לו.

אחרי הטיפול

- זהה האם המטופל חווה דיסוציאציה אם הוא מדווח על תסמינים או מתנהג באופן המעיד על דיסוציאציה.
- הצע למטופל תמיכה ועזרה אם הוא מביע דאגה בזמן מצב הדיסוציאציה.
- מרבית מקרי הדיסוציאציה שהתרחשו במהלך הניסויים הקליניים על ספראבטו לא הצריכו שימוש בתרופות.⁷ במהלך מחקרי הרישום הותר שימוש בבנוזאזפינים לפי שיקול דעת רפואי.⁴
- במקרה של חוויות דיסוציאטיביות ויזואליות ייתכן שתוכל להועיל למטופל אם תייעץ לו לא לעצום את עיניו.
- אם המטופל אכן חווה דיסוציאציה, הבטח לו שהתסמינים יחלפו בתוך זמן קצר יחסית.
- השאר את המטופל בהשגחה עד שהוא יוכל לעזוב את המרפאה על פי שיקול דעת רפואי.



הנהיגה ברכב ממונע וההפעלה של מכונות דורשות עירנות מלאה וקואורדינציה מוטורית. הנחה את המטופלים שלא לנהוג או להפעיל מכונות עד ליום שאחרי הטיפול בספראבטו ולאחר שישנו שנת לילה מלאה.

אילו מטופלים נמצאים בסיכון לדיסוציאציה?



דיסוציאציה נפוצה יותר בקרב אנשים עם היסטוריה של^{8,12}:

- הפרעת דחק פוסט טראומטית (PTSD)
- התעללות בילדות או אירועים טראומטיים
- הפרעות אכילה
- שימוש בסמים (לרבות אלכוהול)
- חוסר יכולת להרגיש, להביע או לזהות רגשות (Alexithymia).
- חרדה והפרעות מצב רוח
- אובדנות

חשוב לסקור את ההיסטוריה הרפואית של כל מטופל כדי להעריך את הסיכון המקדים לדיסוציאציה.

הבחיות מקומיות למתן מרשמים

שימוש לדעה בתרופה

עליה בלחץ הדם

הפרעות בהכרה (ישנוניות)

הפרעות בהכרה (ישנוניות) ◀

מה ידוע על הפרעות בהכרה בעת הטיפול בספראבטו?

המונח "הפרעות בהכרה" כולל קשת של תסמינים שדווחו, מישנוניות (sedation), שינויים במצב ההכרה (altered state of consciousness), תנודות ברמת ההכרה (consciousness fluctuating), רמת הכרה נמוכה (depressed level of consciousness), ואיבוד ההכרה (loss of consciousness), ועד רדמת (lethargy), ישנוניות (somnia), תרדמת (sopor) וערפול הכרה (stupor).¹³

- במהלך הניסויים הקליניים, 21.7% מהמטופלים סבלו מ"הפרעות בהכרה" (מונח כולל לקשת של תסמינים*). אחרי הטיפול בספראבטו, 94.8% מהאירועים שדווחו נחשבו לקלים או לבינוניים.¹³
- חמישה מטופלים הפסיקו את השתתפותם בניסויים הקליניים שלב 3 בגלל אירועים של "הפרעות בהכרה".^{13,†}
- ישנוניות החלה בדרך כלל זמן קצר אחרי מתן הטיפול, והגיעה לשיאה 30 עד 45 דקות אחרי הטיפול בספראבטו.¹⁴
- הישנוניות חלפה בדרך כלל בתוך שעה וחצי מקבלת המנה.¹
- כל מקרי הישנוניות חלפו מבלי שהצריכו טיפול. לא נראה דיכוי נשימתי, והמזדים ההמודינמיים נשארו בטווח הערכים התקין.¹

*. כפי שמוגדר במילון הרפואי MedDRA ע"י המונחים הבאים:
sedation, altered state of consciousness, consciousness fluctuating, depressed level of consciousness, loss of consciousness, lethargy, somnolence, sopor or stupor¹³

†. כולם בניסוי SUSTAIN-2.
לא היו הפסקות של ההשתתפות בגלל "הפרעות בהכרה" במחקרים SUSTAIN-1, TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3

‡. כפי שמוגדר במילון הרפואי MedDRA ע"י המונחים הבאים:
sedation, somnolence or depressed level of consciousness

מיהם המטופלים שיש להם סיכון לישנוניות?



אילו גורמים מגדילים את הסיכון לישנוניות?

- תרופות מסוימות המזכאות את פעילותה של מערכת העצבים המרכזית, כגון במזודיאזפינים או אופיואידים, עשויות להגביר ישנוניות. אם המטופל שלך מקבל את התרופות האלה, עליו להיות בהשגחה צמודה לאיתור ישנוניות אחרי הטיפול בספראבטו.¹
- אלכוהול עשוי להגביר ישנוניות¹. אי לכך, הנחה את המטופלים שלך להימנע מצריכת אלכוהול למשך יום אחד לפני הטיפול בספראבטו ויום אחד אחריו.
- בעיות רפואיות מסוימות עלולות להגדיל את הסיכון לישנוניות, ומצריכות תשומת לב מיוחדת לפני תחילת הטיפול בספראבטו. לפרטים נוספים, עיין בסעיף "מצבים המצריכים תשומת לב מיוחדת" שבעמוד 8.



לפני שתחליט אם להתחיל את הטיפול בספראבטו או לא, אנא שקול את התועלת והסיכון האפשריים עבור המטופל.

מה ידוע על ישנוניות בעת הטיפול בספראבטו?

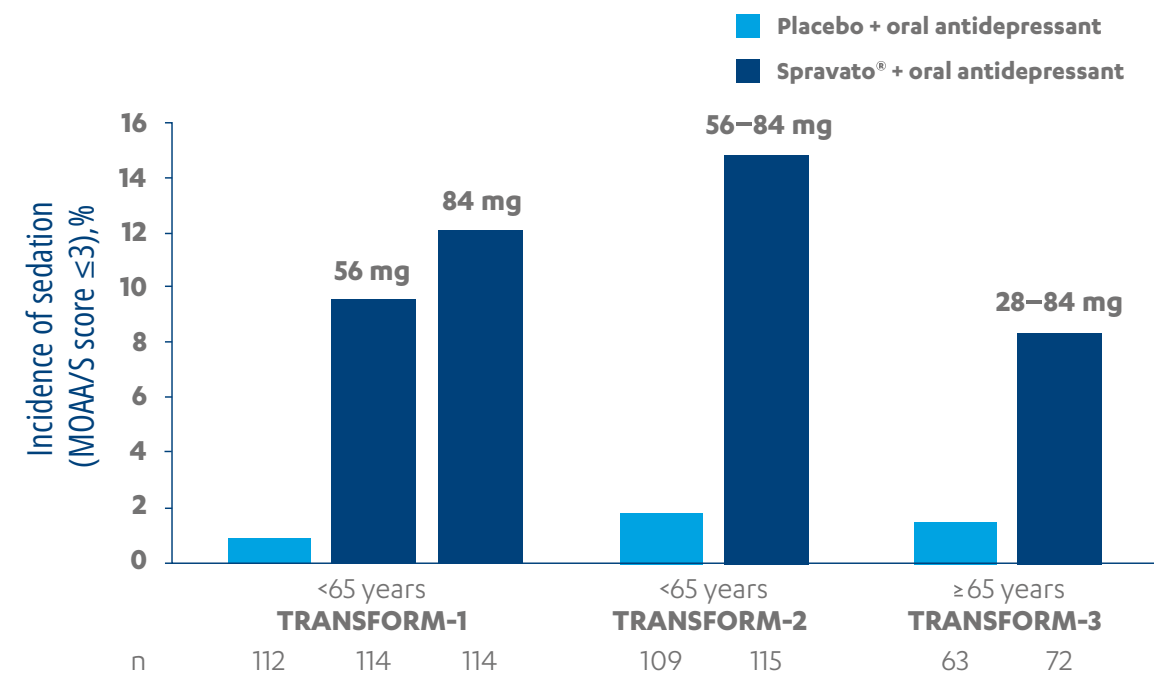
- המונח ישנוניות כולל קשת רחבה של תסמינים מישנוניות קלה ועד לאיבוד ההכרה או הרדמה (anaesthesia).¹⁵
- במהלך הניסויים הקליניים עם ספראבטו בוצעה הערכה מפורטת של ישנוניות (sedation) באמצעות הסולם המותאם להערכה של ערנות וישנוניות¹⁴ (MOAA/S - Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation).
- היארעות של ישנוניות בדרגה בינונית או חמורה יותר, המוגדר כציון ≥ 3 בסולם MOAA/S הייתה 8-15% בקרב מטופלים שטופלו בספראבטו, לעומת 0.9-1.8% בקרב המטופלים שטופלו בפלצבו (איור 3).¹³
- רוב מקרי הישנוניות היו קלים (ציון 4 בסולם MOAA/S), ורק 11 מטופלים שטופלו בספראבטו סבלו מישנוניות חמורה (ציון 0 או 1 בסולם MOAA/S).¹⁴
- בחלק מהמקרים בהם היו ערכים חריגים של ציונים בסולם MOAA/S, השימוש בתכשיר היה במקביל לשימוש בבנזודיאזפינים.¹⁴
- ניתוח פוסט הוק* הוכיח שמטופלים שסבלו מישנוניות בשבוע הראשון סבלו בדרך כלל מישנוניות גם בשבועות הבאים. מצד שני, מטופלים שלא סבלו מישנוניות בשבוע הראשון בדרך כלל לא סבלו מישנוניות גם בשבועות 2-10.¹⁴

סולם
MOAA/S¹⁴



איור 3

היארעות של ישנוניות בניסויים קליניים על ספראבטו¹³



לפי נתונים מהניסויים TRANSFORM-1 ו-TRANSFORM-2

הערכת הישנוניות והטיפול בו

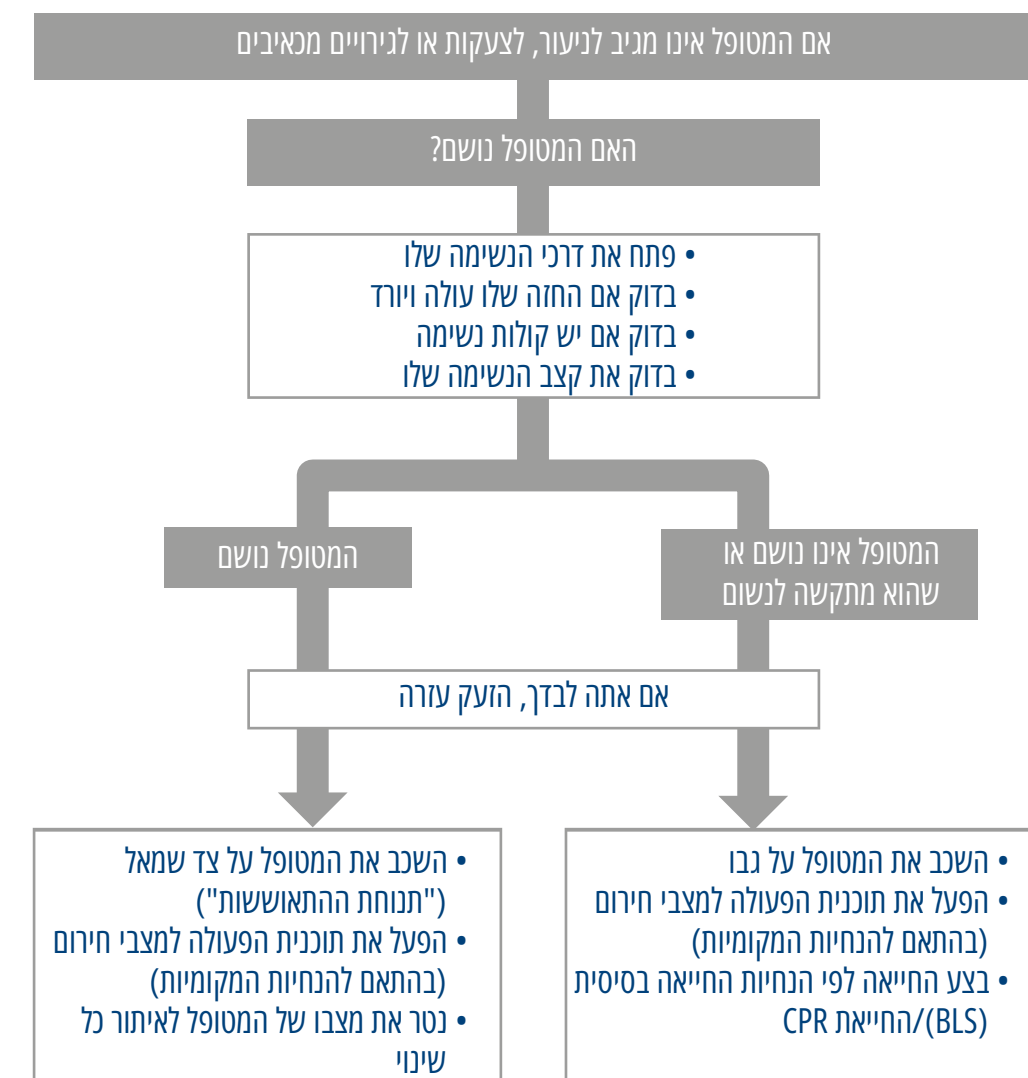
לפני הטיפול

- בדוק את התרופות הנלוות של המטופל והערך את התועלת והסיכון האפשריים שלו לפני תחילת הטיפול בספראבטו.
- אם תרופה כלשהי מהתרופות הנלוות של המטופל עלולה להגדיל את הסיכון שלו לישנוניות, ודא שהוא בהשגחה צמודה.
- הסבר למטופל שייתכן שהוא יחוות ישנוניות, אך יידע אותו כי התסמינים אמורים לחלוף מהר יחסית.
- תן את הטיפול בספראבטו בסביבה בטוחה ומאובטחת.

אחרי הטיפול

- אחרי הטיפול בספראבטו, על המטופל להיות בהשגחה של איש צוות רפואי.
- יש לבדוק באופן קבוע אם קיימת ישנוניות, על ידי בדיקת התגובה של המטופל לגירויים.
- אם המטופל מאבד את הכרתו, בצע ניטור קפדני לאיתור דיכוי נשימתי ושינוי במדדים ההמודינמיים (להנחיות, ראה איור 4).
- השאר את המטופל בהשגחה עד שהוא יכול לעזוב את המרפאה לפי שיקול דעת רפואי.

איור 4: טיפול במקרי חירום¹⁶



עלייה בלחץ הדם בעת הטיפול בספראבטו®

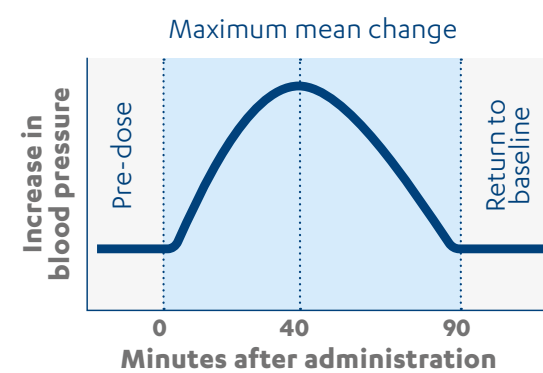
מה ידוע בנוגע לעלייה בלחץ הדם בעת הטיפול בספראבטו?

- הטיפול בספראבטו עלול לגרום לעלייה זמנית בלחץ הדם, הנמשכת כשעה עד שעתיים.¹
- בניסויים הקליניים, ההופעה של עליות חריגות במידה משמעותית בלחץ הדם (עלייה בשיעור ≤ 40 מ"מ כספית בלחץ הדם הסיסטולי; עלייה בשיעור ≤ 25 מ"מ כספית בלחץ הדם הדיאסטולי) הייתה נפוצה יותר בקרב מטופלים מבוגרים (בגיל ≤ 65) מאשר בקרב מטופלים צעירים יותר (איור 5 א').¹
- ההיארעות של עלייה בלחץ הדם הסיסטולי (≤ 180 מ"מ כספית) הייתה 3%, וההיארעות של עלייה בלחץ הדם הדיאסטולי (≤ 110 מ"מ כספית) הייתה 4%, בקרב מטופלים שקיבלו ספראבטו ביחד עם תרופה פומית נגד דיכאון.¹
- פחות מ-1% מהמטופלים שהשתתפו במחקר לטווח ארוך הפסיקו את הטיפול בספראבטו בגלל עלייה בלחץ הדם.⁶

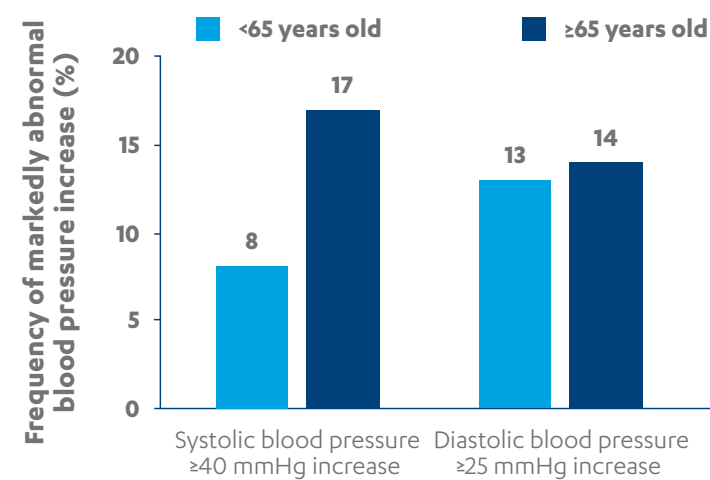
- בדומה לדיסוציאציה, העלייה בלחץ הדם הגיעה לשיאה כ-40 דקות אחרי מתן הטיפול (איור 5 ב').⁴
- אירועים של עלייה בלחץ הדם, אשר הופיעו אחרי תחילת הטיפול, היו חולפים, ועל פי רוב קלים עד בינוניים בחומרתם.¹⁷

איור 5

ב. השינוי בלחץ הדם בעת הטיפול בספראבטו⁴



א. השכיחות של עליות חריגות במידה משמעותית בלחץ הדם בקרב מטופלים שקיבלו ספראבטו ביחד עם תרופות פומיות נגד דיכאון¹



לאילו אנשים יש סיכון לעלייה בלחץ הדם?



התוויות נגד

- ספראבטו אינה מיועדת למטופלים שעלייה בלחץ הדם או בלחץ התוך גולגולתי מסכנת אותם במידה חמורה,¹ לרבות:
 - מטופלים שיש להם מחלה הכוללת מפרצת בכלי דם (לרבות מפרצת במוח, באבי העורקים בחזה או באבי העורקים הבטני, או בכלי דם עורקיים היקפיים)
 - מטופלים עם היסטוריה של דימום תוך מוחי
 - מטופלים שהיה להם אירוע קרדיווסקולרי, לרבות אוטם שריר הלב, בזמן האחרון (בשישה שבועות שקדמו לטיפול).

חשוב לקבל היסטוריה רפואית מלאה מכל מטופל העשוי לקבל ספראבטו, כדי להעריך את התועלת והסיכון של ספראבטו לאותו המטופל, ואת רמת הסיכון לעלייה בלחץ הדם

- בעיות רפואיות מסוימות עלולות להגדיל את הסיכון לעלייה בלחץ הדם, ומצריכות תשומת לב מיוחדת לפני תחילת הטיפול בספראבטו.¹ לפרטים נוספים, עיין בסעיף "מצבים המצריכים תשומת לב מיוחדת" שבעמוד 8.
- יש לנטר בקפידה את לחץ הדם בעת השימוש באסקטמין במקביל לתרופות ממריצות (לדוגמה אמפטמינים [amphetamines], מתילפנידאט [methylphenidate], מודפיניל [modafinil], ארמודפיניל [armodafinil]) או לתכשירים תרופתיים אחרים העלולים להעלות את לחץ הדם (לדוגמה, נגזרות של קסנתין [xanthine], ארגומטרין [ergometrine], הורמוני בלוטת התריס, וזופרסין [vasopressin] או מעכבי מונואמין אוקסידאז כגון טרנילציפרומין [tranylcypromine], סלג'ילין [selegiline], פנלזין [phenelzine]).¹

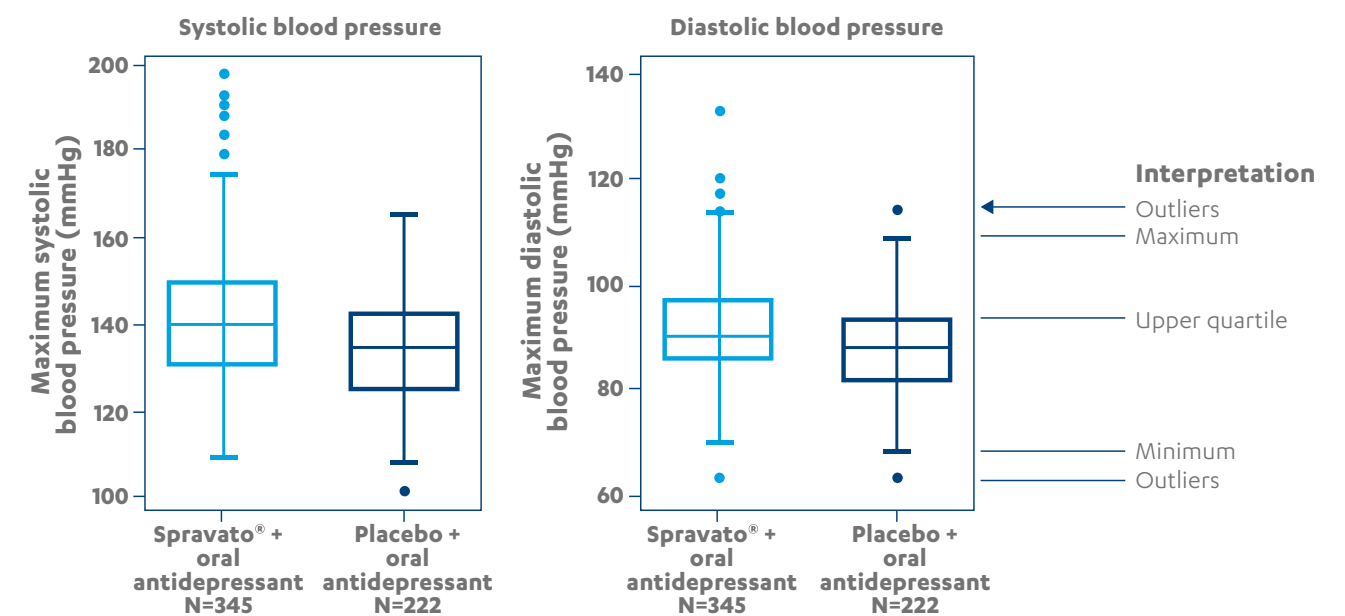
בקרב המטופלים שקיבלו ספראבטו ביחד עם תרופה פומית נגד דיכאון בניסויים קליניים, נצפו¹:

- עלייה של כ-7 עד 9 מ"מ כספית בלחץ הדם הסיסטולי וכ-4 עד 6 מ"מ כספית בלחץ הדם הדיאסטולי, 40 דקות אחרי הטיפול
- עלייה של כ-2 עד 5 מ"מ כספית בלחץ הדם הסיסטולי וכ-1 עד 3 מ"מ כספית בלחץ הדם הדיאסטולי, שעה וחצי אחרי הטיפול.

הטווח של מדידות לחץ הדם המקסימליות אצל מטופלים בגיל 18–64 אשר טופלו בספראבטו מוצג באיור 6.¹⁷

איור 6

לחץ הדם המרבי הממוצע אחרי הטיפול¹⁷*



Pooled results from induction phase of 4-week double-blind studies of patients aged 18–64 years*

הערכה וניטור של עלייה בלחץ הדם

לפני הטיפול

- יש למדוד את לחץ הדם לפני מתן הטיפול בספראבטו.
- אם לחץ הדם של המטופל גבוה (ראה איור 7 לערכים מנחים), אגא בדוק את לחץ הדם שוב.
- אם לחץ הדם של המטופל עדיין גבוה, יש לשקול שינויים בסגנון החיים או טיפול תרופתי, להורדת לחץ הדם לפני תחילת הטיפול בספראבטו.
- בדוק את התרופות הנלוות שהמטופל מקבל, והערך את התועלת והסיכון הצפויים לאותו המטופל לפני שתקבל את ההחלטה בדבר דחיית הטיפול בספראבטו.

אחרי הטיפול

- יש למדוד את לחץ הדם כ-40 דקות אחרי מתן הטיפול.
- אם הייתה עלייה בלחץ הדם:

« יש לבצע בדיקה חוזרת של לחץ הדם (לפחות לפני השחרור) כדי לוודא שהוא חזר לרמה יציבה ומתקבלת על הדעת

« במקרה הצורך (לדוגמה אם לחץ הדם נשאר גבוה יותר מ-90 דקות), התייעץ לגבי המקרה עם מומחה כדי לשקול טיפול בתרופות קצרות טווח להורדת לחץ הדם עם המשך הניטור עד לחזרה של לחץ הדם לרמה יציבה ומתקבלת על הדעת. למידע נוסף על הטיפול בלחץ דם גבוה, עיין בהנחיות האגודה האירופית לקרדיולוגיה (www.escardio.org) (ESC)

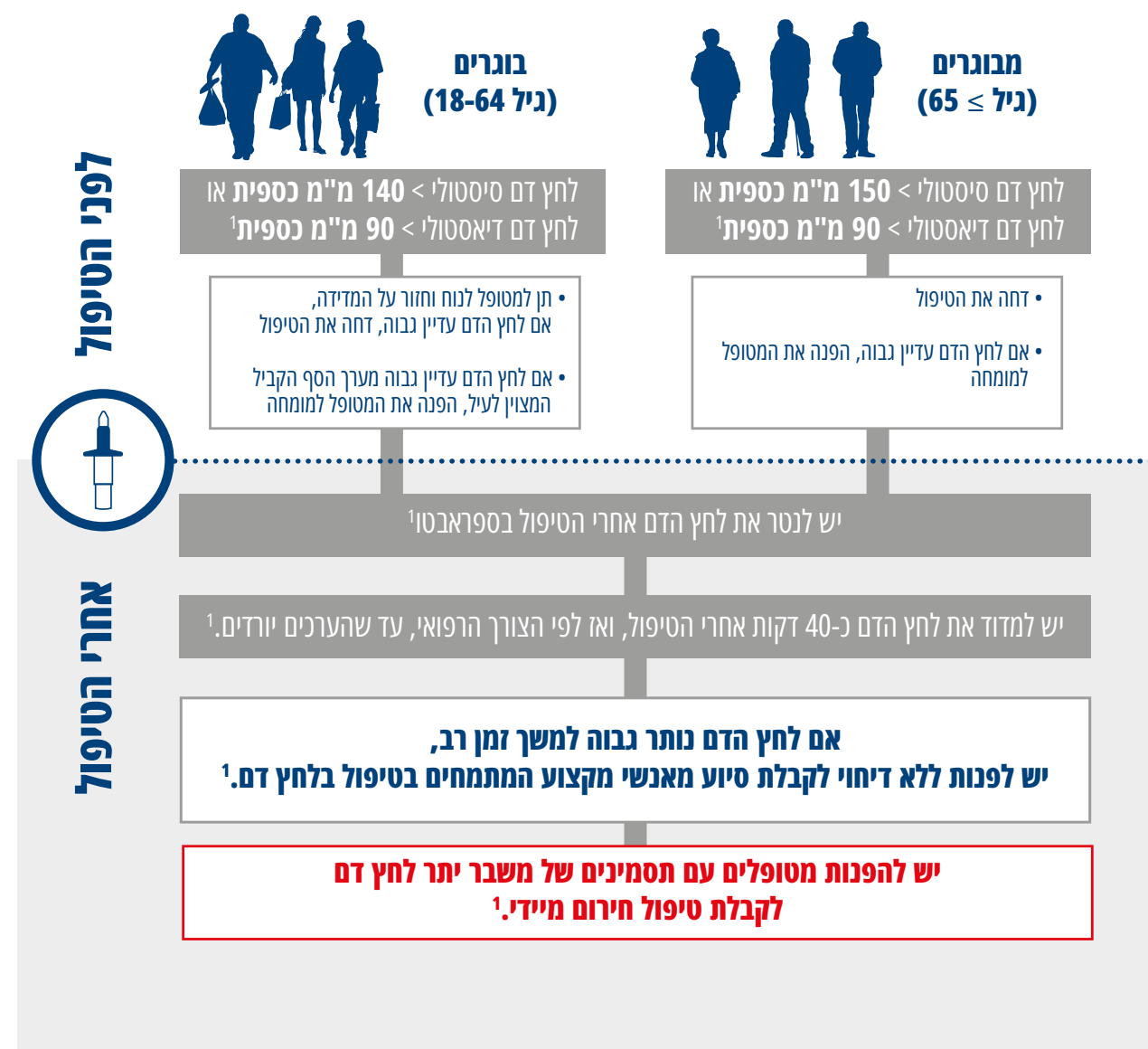
« אם לחץ הדם עדיין נשאר גבוה, היעזר באנשי מקצוע המנוסים בטיפול בלחץ דם.

זיהוי אפיזודה של יתר לחץ דם

- שים לב לסימנים של לחץ דם גבוה, העשויים לכלול¹⁸:
- כאב ראש
- כאבים בחזה
- קוצר נשימה
- ורטיגו
- בחילה

- יש להפנות מטופלים עם תסמינים של משבר יתר לחץ דם לטיפול חירום מיידי.

איור 7 - הניטור והטיפול בעלייה בלחץ הדם



האם נראו אירועים קרדיוסקולריים נוספים בעקבות הטיפול בספראבטו?

- אירועים קרדיוסקולריים אחרים לא נחשבו לסיכון מזהה בעל חשיבות קלינית.¹⁷
- במחקרי שלב 3, היה שיעור נמוך (0.2%) של נבדקים אשר פיתחו תופעות לוואי הקשורות לקצב לב חריג אחרי הטיפול בספראבטו.¹⁷
- לא נראו השפעות בעלות חשיבות קלינית על מדדי האק"ג בתוכנית הפיתוח של ספראבטו.¹⁷

שימוש לרעה

מהם הסימנים לשימוש לרעה בספראבטו?

- קטמין, התערובת הרצמית של ארקטמין ואסקטמין,¹ היא בעלת פוטנציאל ידוע לגרום לשימוש לרעה.¹⁹
- ספראבטו מכילה אסקטמין, ועלולה להוביל להתמכרות או להעברה של התרופה לצד שלישי (diversion).¹
- יחד עם זאת, לא היה אף דיווח על drug-seeking behaviour (לדוגמה בקשות לשינוי המינון ו/או העברה של ערכות לצד שלישי) במהלך הניסויים הקליניים משלב 3.²⁰
- הסיכון לשימוש לרעה בספראבטו מופחת באמצעות מתן הטיפול תחת השגחה.¹

- במחקר על פוטנציאל השימוש לרעה אשר נערך על אנשים המשתמשים בסוגים רבים של סמים (n=41 recreational polydrug users), גרמו מנות יחידות של תרסיס אסקטמין לאף (84 מ"ג ו-112 מ"ג) ותרופת הבקרה החיובית קטמין במתן תוך ורידי (0.5 מ"ג/ק"ג בעירוי במשך 40 דקות) לציונים גבוהים יותר מפלצבו במידה מובהקת בדירוגים הסובייקטיביים של "אהבת התרופה" ובמזדים סובייקטיביים נוספים של השפעות התרופה.¹
- על סמך תוצאות PWC-20* לא היו בניסויים הקליניים ראיות המצביעות על תסמונת גמילה ברורה אחרי הפסקת הטיפול בספראבטו.²⁰
- הנתונים שהתקבלו מכל הניסויים הקליניים על ספראבטו נבחנו כדי לראות אם התרחשו אירועים חריגים הקשורים למערכת העצבים המרכזית אשר מעידים על התמכרות לתרופה. האירועים החריגים הנפוצים ביותר אחרי הטיפול, אשר עשויים להתקשר להתמכרות, היו סחרחורת, ישנוניות ודיסוציאציה.²⁰
- התסמינים דווחו בעיקר זמן קצר אחרי הטיפול בספראבטו, היו זמניים וחלפו לא טיפול, והיו קלים עד בינוניים בעוצמתם.²⁰

צמצום הסיכון לשימוש לרעה בתרופה

- הפוטנציאל להתמכרות לספראבטו, לשימוש לרעה בתרופה ולהעברתה לצד שלישי מצומצם בגלל שהטיפול מבוצע בפקוח ישיר של צוות רפואי.¹
- השימוש בספראבטו נעשה רק במרפאה, בפקוח ישיר של צוות רפואי. המטופלים אינם יכולים להשתמש בספראבטו לבד בביתם.
- בישראל, התכשיר יינתן תחת תוכנית הפצה מבוקרת כאשר למטופל לא תהיה גישה לתכשיר לפני מעמד הנטילה ולא אחרי הנטילה.
- תכשיר התרסיס לאף לשימוש חד פעמי מכיל כמות שאריתית מינימלית של המוצר אחרי השימוש, ויש להשמידו מייד לאחר הנטילה במרפאה בהתאם לתקנות.
- ספראבטו ניתנת במינונים נמוכים ובתדירות נמוכה (28-84 מ"ג פעמיים בשבוע בשלב הטיפול עם תדירות הטיפול הגבוהה ביותר, עם הקטנה הדרגתית של התדירות לפעם בשבועיים).¹ בהשוואה לכך, השימוש לרעה בקטמין שלא להתוויה רפואית במרשם רופא יכול לנוע בין 10-250 מ"ג במשתמשים "קלים" לבין 4000 מ"ג אצל מכורים המשתמשים בו בתדירות גבוהה.²¹
- בניסוי קליני לטווח ארוך, 38% מהמטופלים שלקחו ספראבטו הפחיתו את הטיפול מפעם בשבוע לפעם בשבועיים. בהתאם לציונים בסולמות לסיווג הדיכאון, חלק מהמטופלים (24%) המשיכו לקבל את הטיפול פעם בשבוע, ואילו אחרים (38%) קיבלו את הטיפול בתדירות משתנה.
- במהלך הניסויים הקליניים על ספראבטו לא התקבלו דיווחים על מטופלים שביקשו להגדיל את המינון או את תדירות הטיפול (סימן מוקדם של drug-seeking behavior).²⁰

*רשימת תיוג לרופא בת 20 שאלות לבדיקת תופעות גמילה.

לאילו אנשים יש סיכון שימוש לרעה בתרופה?



לפני מתן המרשם, יש להעריך בזהירות את הסיכון של כל מטופל ליטול את ספראבטו בניגוד להנחיות או לעשות בתרופה שימוש לרעה. אנשים עם היסטוריה של שימוש לרעה בתרופות או תלות עלולים להיות בסיכון גבוה יותר ליטול את ספראבטו בניגוד להנחיות או לעשות בתרופה שימוש לרעה.¹

הערכה וניטור של סימנים לשימוש לרעה בתרופה

- יש לבדוק את המטופלים המקבלים ספראבטו באופן שגרתי, כדי לאתר את ההתפתחות של התנהגויות או תנאים לשימוש לרעה (abuse) או לשימוש מכוון שלא בהתאם להתוויה של התרופה (misuse), לרבות התנהגות של ביקוש התרופה.
- הסימנים לשימוש לרעה בתרופה עשויים לכלול: ניסיון להעביר את התרופה לצד שלישי (ניסיון להשיג עוד תרסיסים לאף), התנהגות המעידה על ביקוש לתרופה (drug-seeking behavior) (בקשה לקבל ספראבטו בתדירות גבוהה יותר או במנות גדולות יותר ללא צורך רפואי), ותסמינים נוספים של השתוקקות לתרופה או של גמילה. דלקת אינטרסטיציאלית בשלפוחית השתן אצל המטופל עלולה להיות סימן לשימוש לא חוקי בקטמין (לא היה אף מקרה של דלקת אינטרסטיציאלית בשלפוחית השתן הקשורה לטיפול בספראבטו באף אחד מהניסויים הקליניים¹).
- במקרה של חשד לשימוש לרעה, עקוב אחר התסמינים והתייעץ עם מערכות התמיכה והמומחים המקומיים להתמכרויות.

הנחיות מקומיות למתן מרשמים

התכשיר Spravato הוא סם מסוכן כמוגדר בפקודת הסמים המסוכנים (נוסח חדש) תשל"ג 1973 ותקנות הסמים המסוכנים תש"ם 1979.

אופן הדיווח על אירועים חריגים

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות הטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות: www.health.gov.il
או על ידי כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il>

הכנה	לפני הטיפול	אחרי הטיפול	מוכנות לעזוב את המרפאה
- הערך בקפיצה כל מטופל מתאים, תוך התחשבות בתחלואה נלווית, בתרופות נלוות ובסיכון של המטופל מבחינת ארבעת הסיכונים המזוהים - שוחח עם המטופל על ארבעת הסיכונים, והסבר לו על התסמינים שהוא עלול לחוות - הורה למטופל להימנע: - מאכילה למשך שעתיים - משימוש בקורטיקוסטרואידים או בתרופות להפחתת גודש במתן דרך האף למשך שעה אחת - משתיית נוזלים למשך 30 דקות - הנחה את המטופל לתכנן את חזרתו הביתה אם הוא משתמש בתחבורה ציבורית או לארגן שמישהו אחר יסיע אותו הביתה אחרי הטיפול בספראבטו	- וזא שסביבת הטיפול בטוחה ורגועה לצורך מתן ספראבטו - מדוד את לחץ הדם ווזא שהוא בטווח המקובל - וזא שהמטופל יודע כיצד ליטול את תרסיס ספראבטו לאף - וזא שלפני השימוש בספראבטו, המטופל נמנע: - מאכילה למשך שעתיים - משימוש בקורטיקוסטרואידים או בתרופות להפחתת גודש במתן דרך האף למשך שעה אחת - משתיית נוזלים למשך 30 דקות	- נטר את מצבו של המטופל באופן קבוע לאיתור אירועים חריגים - מדוד את לחץ הדם של המטופל כ-40 דקות אחרי מתן הטיפול, ולאחר מכן לפי הצורך הרפואי - משך ההשגחה הוא שעתיים לפחות	- השתמש ברשימת התיוג למוכנות לעזוב את המרפאה, כדי לקבוע אם המטופל יכול לעזוב את המרפאה - וזא שלחץ הדם של המטופל הוא ברמה מתקבלת על הדעת - וזא שהמטופל יציב מבחינה קלינית לפני שהוא עוזב לביתו - בדוק איך המטופל מרגיש לפני שהוא עוזב - וזא כי המטופל מתכנן לחזור הביתה בתחבורה ציבורית או מתכנן שמישהו אחר יסיע אותו הביתה



הנהיגה ברכב ממונע וההפעלה של מכונית דורשת ערנות מלאה וקואורדינציה מוטורית. הנחה את המטופלים שלא לנהוג או להפעיל מכונית עד ליום שאחרי הטיפול בספראבטו ולאחר שישנו שנת לילה מלאה.

1. Janssen Cilag International NV. Spravato® (esketamine) Summary of Product Characteristics. DRAFT Feb 2019.

2. Duman RS. F1000Research 2018; 7:F1000 Faculty Rev-659.

3. Molero P, et al. CNS Drugs 2018; 32:411–420.

4. Popova V, et al. Am J Psychiatry 2019; 176:428–438.

5. Popova V, et al. Am J Psychiatry 2019; 176:428–438 (Supplementary info)

6. Wajs E, et al. Poster T67. American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) 2018 Annual Meeting. Miami Beach, USA. 31 May 2018.

7. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82796.

8. Bremner JD, et al. J Trauma Stress 1998; 11:125–136.

9. Fedgchin M, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2019; 22:616–630

10. Williamson D, et al. Poster 236. Psych Congress 2018. Orlando, USA. 25–28 October 2018.

11. Williamson D, et al. Poster. The International Society for CNS Clinical Trials and Methodology (ISCTM) 2019 Annual Scientific Meeting. Washington, D.C., USA. 20 February 2019.

12. Maaranen P, et al. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39:387–394.

13. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82799.

14. Janssen. Esketamine FDA advisory committee presentation 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf>. Accessed October 2019.

15. 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-sedationanalges>. Accessed October 2019.

16. Perkins GD, et al. Resuscitation 2015; 95:81–99.

17. Doherty T, et al. Poster P8-031. Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA) 2019. San Francisco, USA. 21 May 2019.

18. Salkic S, et al. Mater Sociomed 2014; 26:12–16.

19. Liu Y, et al. Brain Res Bull 2016; 126:68–73.

20. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-76613.

21. Morgan CJ, et al. Addiction 2009; 104:77–87.

