



**Yvonne Ford**, *Untitled*

Artwork from Reflections Art in Health,  
a user-led charity that promotes positive  
mental health through the creative arts

# Risk minimisation measures in patients treated with Spravato<sup>®</sup> (esketamine) nasal spray

Version 3

EM-163783

Date of prep: Aug 2024©  
Janssen Pharmaceutica NV 2024

janssen  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson




# Contents

|   |    |
|---|----|
| Introduction  | 3  |
| What is Spravato®?  | 4  |
| How does Spravato® work?  | 6  |
| How is Spravato® administered?  | 7  |
| Healthcare facility requirements for Spravato® administration                   | 8  |
| Conditions that require specific consideration                                  | 8  |
| Monitoring patients before and after Spravato® administration                   | 8  |
| End of monitoring period  | 9  |
| Transient dissociative states and perception disorders                          | 13 |
| What are transient dissociative states and perception disorders (dissociation)? | 13 |
| What is the evidence of dissociation with Spravato®?                            | 14 |
| Who is at risk of dissociation?   | 16 |
| How to assess and manage dissociation   | 17 |
| Disturbances in consciousness (sedation)  | 21 |
| What is the evidence of disturbances in consciousness with Spravato®?           | 21 |
| What is the evidence of sedation with Spravato®?                                | 22 |
| Who is at risk of sedation?   | 23 |
| How to assess and manage sedation   | 24 |
| Blood pressure increased  | 27 |
| What is the evidence of increased blood pressure with Spravato®?                | 27 |
| Who is at risk of increased blood pressure?                                     | 29 |
| How to assess and monitor for increased blood pressure                          | 30 |
| Were other cardiovascular events observed with Spravato®?                       | 31 |
| Drug abuse  | 35 |
| What is the evidence of drug abuse with Spravato®?                              | 35 |
| How to minimise the risk of drug abuse  | 35 |
| Who is at risk of drug abuse?   | 36 |
| Local prescribing guidance  | 39 |
| How to report adverse events  | 39 |
| Risk minimisation timeline  | 40 |
| References  | 42 |


# Introduction

Please read the summary of product characteristics (SmPC) carefully before prescribing Spravato® (esketamine nasal spray).

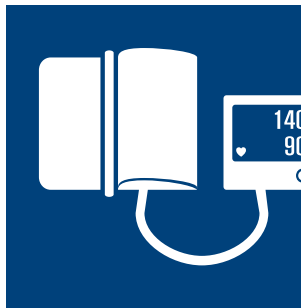
This guide informs healthcare professionals about the four identified risks that may occur following Spravato® treatment: transient dissociative states and perception disorders (dissociation), disturbances in consciousness (sedation), blood pressure increased and drug abuse. This guide describes the risks and explains how to minimise and manage them.




Transient dissociative states and perception disorders



Disturbances in consciousness



Blood pressure increased



Drug abuse

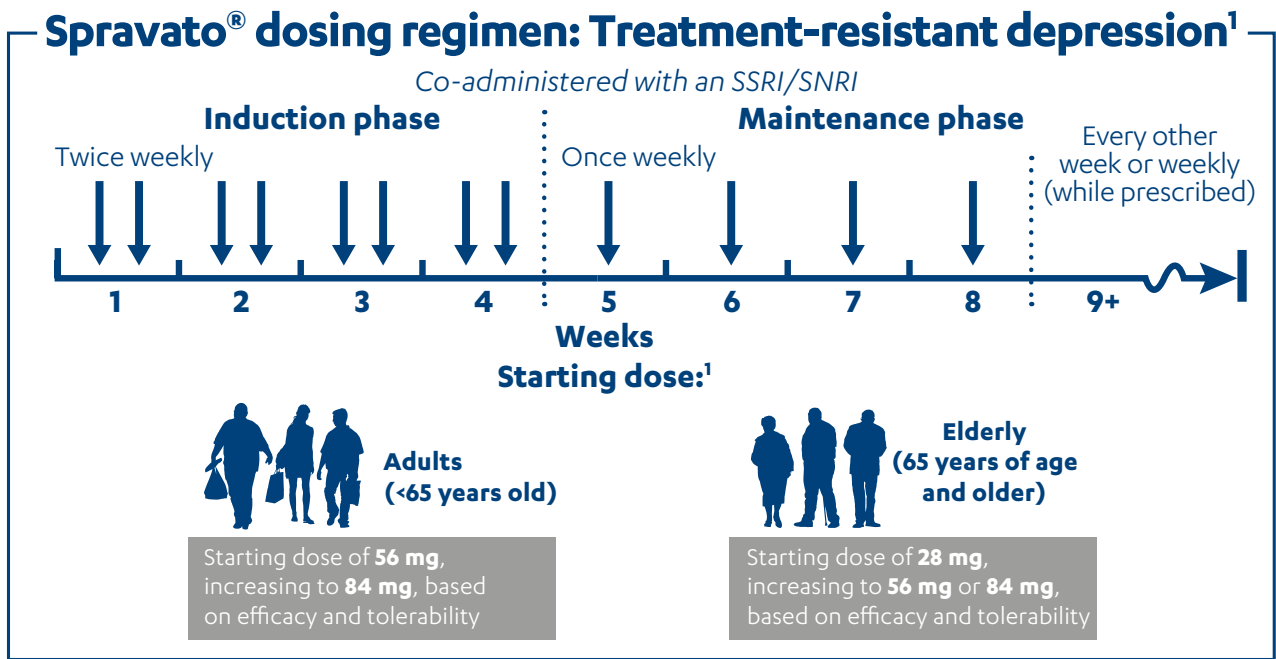
Please advise patients, their caregivers and close family to read the accompanying patient guide to support their understanding of the risks that may occur with Spravato® treatment.

# What is Spravato®?

## Spravato® for patients with treatment-resistant depression (TRD)

Indication: Spravato®, in combination with an SSRI or SNRI, is indicated for adults with treatment-resistant major depressive disorder who have not responded to at least two different treatments with antidepressants in the current moderate-to-severe depressive episode.<sup>1</sup>

Spravato® was shown to rapidly improve symptoms of depression, which was maintained over the course of 1 year.<sup>1</sup>

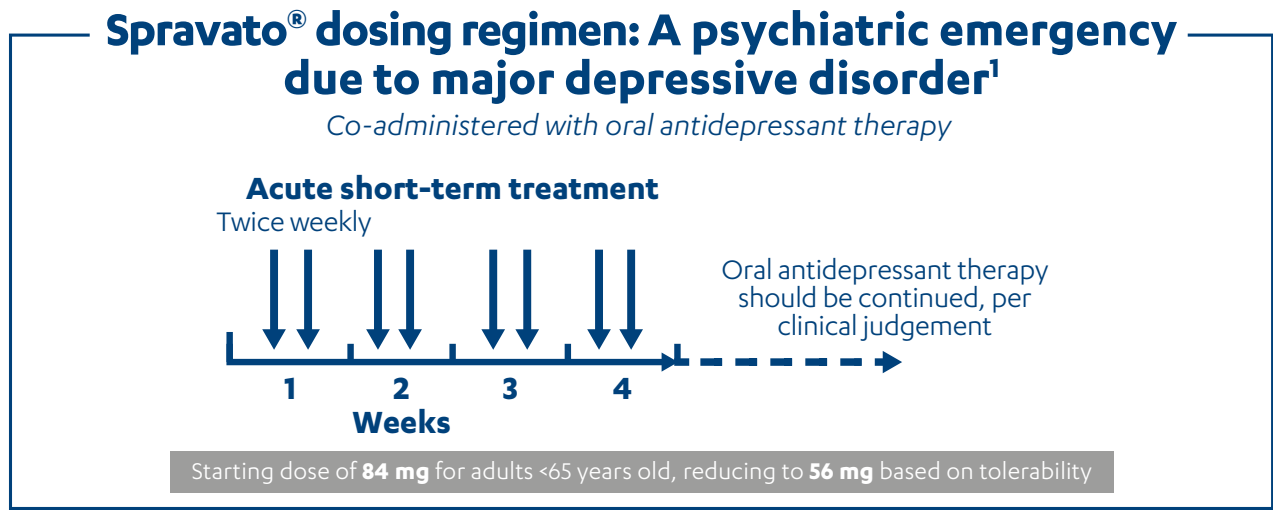


## Spravato® for acute short-term treatment of psychiatric emergency due to major depressive disorder (MDD-PE)

Indication: Spravato®, co-administered with oral antidepressant therapy, is indicated in adults with a moderate-to-severe episode of major depressive disorder, as acute short-term treatment for the rapid reduction of depressive symptoms, which according to clinical judgement constitute a psychiatric emergency (see section 5.1 of the SmPC for a description of the populations studied).<sup>1</sup>

Spravato® should not be expected to specifically improve suicidal ideation or behaviour, nor prevent suicide.

The use of Spravato® does not preclude the need for hospitalisation if clinically warranted, even if patients experience improvement after an initial dose of Spravato®. The treatment with Spravato® should always be part of the comprehensive clinical care plan.



Spravato® has not been studied in elderly (65 years of age and older) patients with a moderate-to-severe episode of major depressive disorder in a psychiatric emergency.<sup>1</sup>

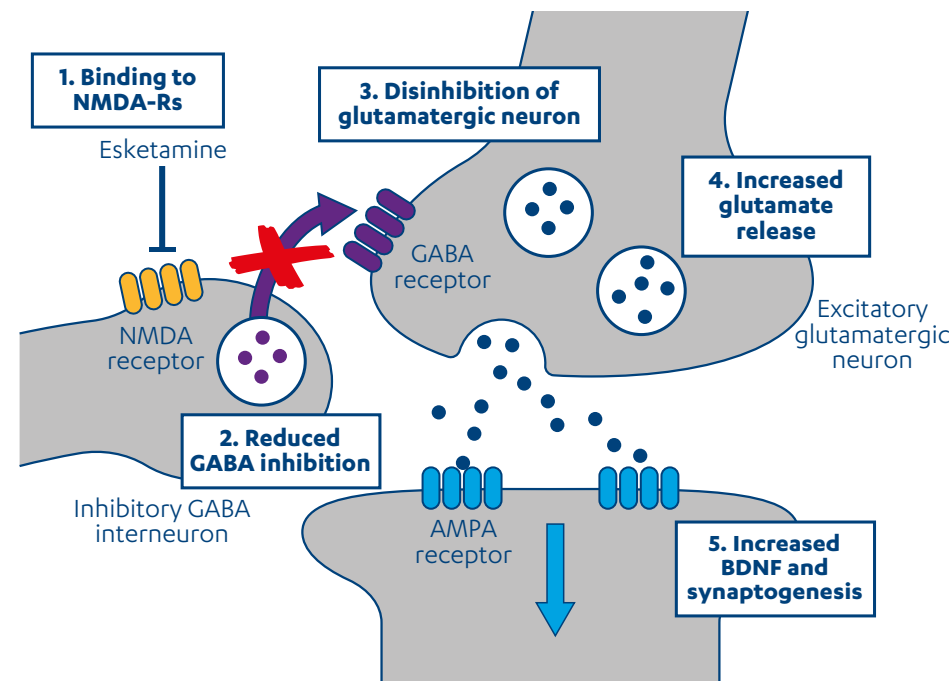
# How does Spravato® work?

Esketamine is the S-enantiomer of racemic ketamine. It is a non-selective, non-competitive antagonist of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, an ionotropic glutamate receptor (Figure 1).<sup>1,2</sup> Esketamine has approximately four-fold greater affinity for the NMDA receptor than arketamine (*R*-ketamine, the *R*-enantiomer of ketamine).<sup>3</sup>

Through NMDA receptor antagonism, esketamine produces a transient increase in glutamate release leading to increases in  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) stimulation and subsequently to increases in neurotrophic signalling, which may contribute to the restoration of synaptic function in brain regions involved with the regulation of mood and emotional behaviour. Restoration of dopaminergic neurotransmission in brain regions involved in reward and motivation, and decreased stimulation of brain regions involved in anhedonia, may contribute to the rapid response.<sup>1</sup>

Due to the way Spravato® works, it is associated with certain side effects, including the four identified risks discussed here: transient dissociative states and perception disorders (dissociation), disturbances in consciousness (sedation), increased blood pressure and drug abuse.<sup>1</sup>

Figure 1






# How is Spravato® administered?

Spravato® is intended to be self-administered by the patient under the direct supervision of a healthcare professional.<sup>1</sup> Patients should be seated during Spravato® administration with their head tilted back at a 45-degree angle.<sup>1</sup> Please refer to the dosing and administration guide or to the SmPC for full details.

The decision to prescribe Spravato® should be determined by a psychiatrist. Post-dose monitoring should be performed by a healthcare professional experienced in blood pressure monitoring.<sup>1</sup>

Patients may experience nausea and vomiting after Spravato® administration. Therefore, patients should be advised not to eat for 2 hours prior and not to drink liquids for 30 minutes prior to administration. Patients should also be advised not to use any nasally administered corticosteroids or decongestants for 1 hour prior to Spravato® administration.<sup>1</sup>

**2 hours**  
1 hour  
0.5 hours

**A single device contains 28 mg of esketamine**  
Each device delivers two sprays (one spray in each nostril)<sup>1</sup>

**28 mg**  
One device

**56 mg**  
Two devices

**84 mg**  
Three devices

**5 mins' rest**  
between each device<sup>1</sup>

## Healthcare facility requirements for Spravato® administration

- Blood pressure monitoring equipment at the dosing facility.
- When treating patients with clinically significant or unstable cardiovascular or respiratory conditions, appropriate resuscitation equipment and healthcare professionals with training in cardiopulmonary resuscitation should be available.<sup>1</sup>

## Conditions that require specific consideration

- Only initiate treatment with Spravato® in patients with clinically significant or unstable cardiovascular or respiratory conditions if the benefit outweighs the risk. Examples of conditions that should be considered include, but are not limited to:<sup>1</sup>
  - significant pulmonary insufficiency, including chronic obstructive pulmonary disease
  - sleep apnoea with morbid obesity (BMI ≥35)
  - patients with uncontrolled brady- or tachyarrhythmias that lead to haemodynamic instability
  - patients with a history of a myocardial infarction. These patients should be clinically stable and cardiac symptom free prior to administration
  - haemodynamically significant valvular heart disease or heart failure (New York Heart Association, Class III-IV).
- Patients with a history of suicide-related events or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts and should receive careful monitoring during treatment.<sup>1</sup>

## Monitoring patients before and after Spravato® administration

### Pre-administration

- Discuss the possible side effects with the patient, but reassure them that symptoms should alleviate relatively quickly.
- Measure the patient's blood pressure and ensure it is in a safe range for Spravato® administration:<sup>1</sup>
  - <140/90 mmHg for patients <65 years of age
  - <150/90 mmHg for patients ≥65 years of age.If their blood pressure is elevated, rest and repeat the measurement.
- Confirm that the patient has avoided:<sup>1</sup>
  - eating for 2 hours
  - using nasally administered corticosteroids or decongestants for 1 hour
  - drinking liquids for 30 minutes.
- Consider the individual patient's benefit and risk before deciding whether to start Spravato® treatment.

### Post-administration

Patients should be monitored after Spravato® administration at each treatment session by a healthcare professional experienced in blood pressure monitoring.

- Measure the patient's blood pressure at around 40 minutes after administering the full dose of Spravato® (after administering the last nasal spray) and subsequently as clinically warranted.<sup>1</sup>
  - If their blood pressure is elevated, continue to regularly measure it until it returns to acceptable levels.
- Closely monitor the patient for signs of dissociation, sedation and respiratory depression, and any other adverse events.<sup>1</sup> Most adverse events in clinical trials were transient and resolved by 1.5 hours post-dose.<sup>4</sup>
- Patients with clinically significant or unstable cardiovascular or respiratory conditions should be closely monitored.<sup>1</sup>
- The most commonly observed adverse reactions in patients treated with Spravato® were dizziness (31%), dissociation (27%), nausea (27%), headache (23%), somnolence (18%), dysgeusia (18%), vertigo (16%), hypoaesthesia (11%), vomiting (11%), and increased blood pressure (10%).<sup>1</sup>
- Older adults (≥65 years of age) should be carefully monitored, as they may be at increased risk of falling when they start moving around after treatment.<sup>1</sup>

## End of monitoring period

- In a Phase 3 TRD clinical trial, 93.2% of patients were ready to leave by 1.5 hours after taking Spravato®, while all patients were ready to leave by 3 hours after taking Spravato®.<sup>4</sup>
- Because of the possibility of sedation, dissociation and elevated blood pressure, patients must be monitored by a healthcare professional until they are considered clinically stable.<sup>1</sup>
- The decision on when the patient is clinically stable should be made by the treating physician with the help of the 'Checklist for Healthcare Professionals' provided with this guide.



**Driving a motor vehicle or operating machinery needs complete mental alertness and motor co-ordination. If patients are not hospitalised, instruct them not to drive or operate machinery until the day after Spravato® administration, following a restful sleep.**

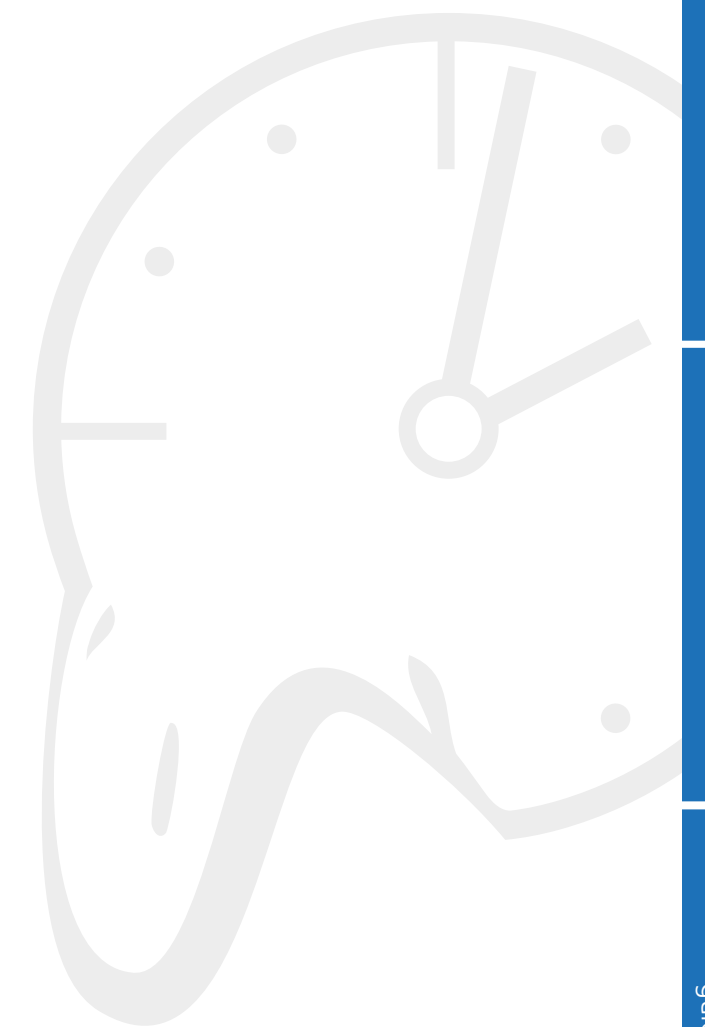


## ► Transient dissociative states and perception disorders

### **What are transient dissociative states and perception disorders (dissociation)?**

Dissociation describes a range of experiences.\* It may include: transient distortions of time and space; change in perception of what people feel, see or hear (for example sounds seeming louder, colours appearing brighter); or the subjective feeling of being separated from the surrounding environment or one's own body.

Some have described the experience as observing things from outside of yourself. Dissociation is a non-psychotic state. Some people have described it as a positive or negative experience, but in clinical trials it was transient and usually reduced in intensity after repeated Spravato® dosing.<sup>1</sup>



\*Including amnesia, depersonalisation, derealisation and identity disturbance.<sup>8</sup>



**What is the evidence of dissociation with Spravato®?**

- In Phase 3 clinical trials, 27% of patients experienced dissociation following Spravato® administration, as determined by adverse event reporting (Figure 2A).<sup>1</sup>
- Most adverse events linked to dissociation were reported as mild or moderate in intensity, with <4% of events reported as severe across the Phase 3 studies.<sup>1</sup>
- In a long-term TRD clinical trial, <1% of patients experienced dissociation severe enough that they discontinued Spravato®.<sup>5</sup>
- Dissociation symptoms typically resolved by 1.5 hours post-dose (Figure 2B) and the severity tended to reduce over time with repeated treatments.<sup>1</sup>

Across all Phase 3 trials of Spravato®, 10 patients received medication for dissociation. No medications were used specifically for the management of dissociation, but rather for agitation or anxiety.<sup>6,7</sup> In Phase 3 clinical trials, dissociation was also assessed using the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS) score<sup>8</sup> to evaluate the severity and time course of any dissociative experiences.

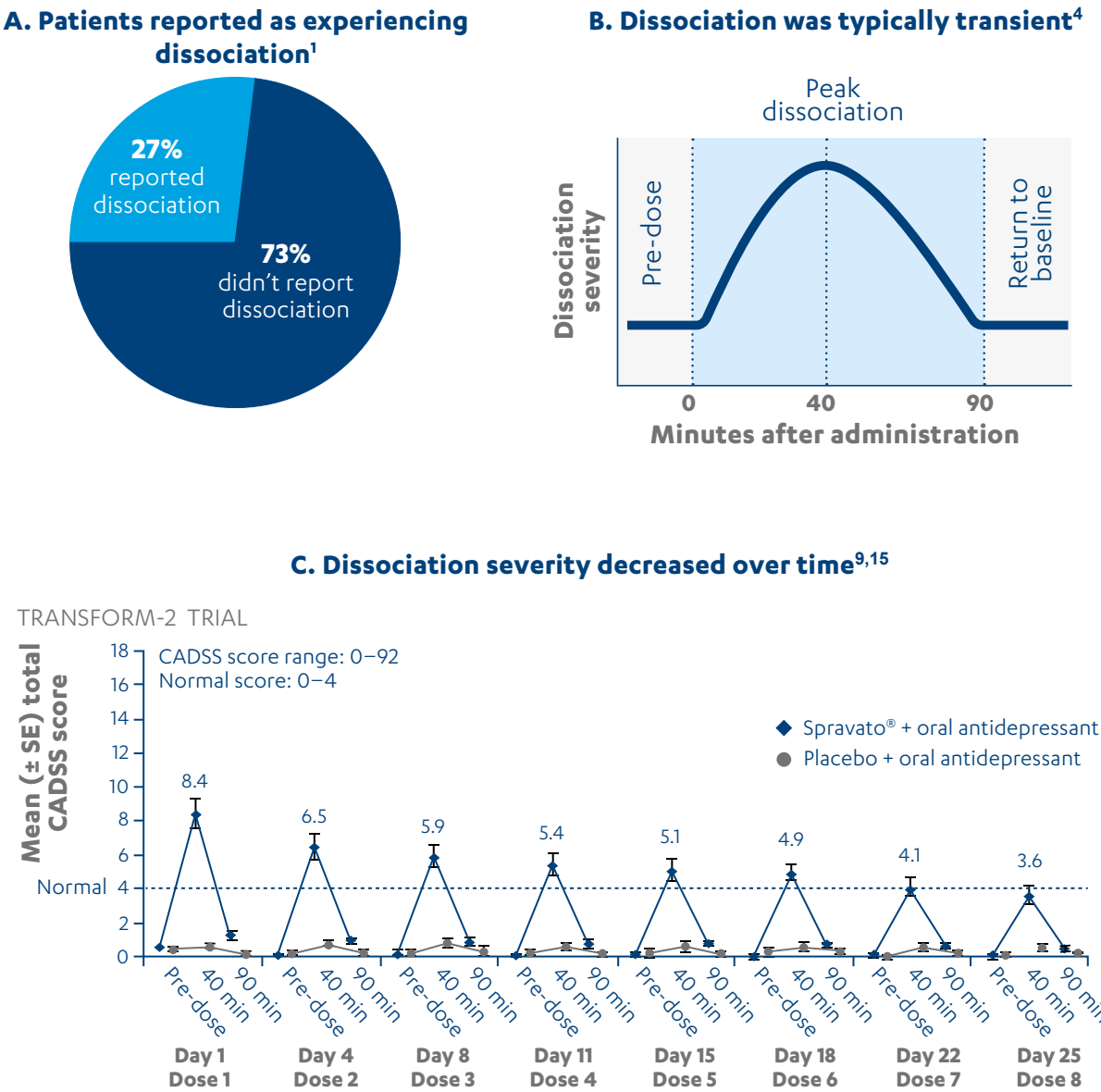
- Dissociation severity, as assessed by CADSS score, tended to reduce over time with repeated Spravato® treatment (Figure 2C).<sup>9</sup>
- In a fixed-dose TRD clinical trial, a slightly higher proportion of subjects in the 84-mg arm than in the 56-mg arm had increased dissociative symptoms.<sup>10</sup>

A post hoc analysis\* showed that if a patient experienced dissociation in Week 1, they often experienced dissociation in Weeks 2–4. On the other hand, if a patient did not experience dissociation in Week 1, they often did not experience dissociation in Weeks 2–4.<sup>11</sup>

Another post hoc analysis showed that changes in bodily sensations, general perceptual changes, and a general sense of being disconnected from one's own experience (depersonalisation) were the most common CADSS items in patients with clinician-reported adverse events of dissociation.<sup>12</sup>

\*From TRANSFORM-1 & -2 clinical trials in patients with TRD.

Figure 2



Disturbances in consciousness (sedation)

Blood pressure increased

Drug abuse

Local prescribing guidance



## Who is at risk of dissociation?

### It is important to review your patient's medical history to assess their prior risk of dissociation.

Dissociation occurs more frequently in people with a history of:<sup>8,13</sup>

- post-traumatic stress disorder (PTSD)
- childhood maltreatment or traumatic events
- eating disorders
- substance abuse (including alcohol)
- alexithymia
- anxiety and mood disorders
- suicidality.

### How to assess and manage dissociation

There is no specific guidance for the management of dissociation; however, healthcare professionals involved in the Spravato® clinical trials have found the following steps helpful.

- Pre-administration
  - Make the patient aware that they may experience dissociation but reassure them that symptoms should alleviate relatively quickly and may be a positive or negative experience.
  - Provide a safe, comfortable and calm environment for Spravato® administration; avoiding bright lights or too many concurrent stimuli may be helpful.
  - It may be helpful to suggest that the patient focuses on pleasant thoughts or listens to music during the session.
- Post-administration
  - Identify dissociation if the patient reports symptoms or behaves in a way indicative of dissociation.
  - Offer the patient support and assistance if they express concern while experiencing dissociation.
  - Although most cases of dissociation in Spravato® clinical trials did not require pharmacological intervention,<sup>6,7</sup> prescribing benzodiazepines, based on clinical judgement, may be helpful for patients experiencing a high degree of anxiety.
  - In the event of visual dissociative experiences, it may help to advise the patient not to close their eyes.
  - If the patient does experience dissociation, reassure them that their symptoms should alleviate relatively quickly.
  - Observe the patient until they are clinically stable based on clinical judgement.



**Driving a motor vehicle or operating machinery needs complete mental alertness and motor co-ordination. If patients are not hospitalised, instruct them not to drive or operate machinery until the day after Spravato® administration, following a restful sleep.**

Disturbances in consciousness (sedation)

Blood pressure increased

Drug abuse

Local prescribing guidance

## ► Disturbances in consciousness (sedation)

### What is the evidence of disturbances in consciousness with Spravato®?

The phrase 'disturbances in consciousness' includes a range of reported symptoms, from sedation, altered state of consciousness, consciousness fluctuating, depressed level of consciousness and loss of consciousness, to lethargy, somnolence, sopor and stupor.<sup>14</sup>

- In TRD clinical trials, 21.7% of patients experienced 'disturbances in consciousness' (a term that includes a range of symptoms\*) following Spravato® administration, as determined by adverse event reporting; 94.8% of these events were reported as mild or moderate.<sup>14</sup>
- Five patients discontinued the Phase 3 TRD clinical trials\* due to 'disturbances in consciousness' events.<sup>†,14</sup>
- In TRD clinical trials, sedation typically started shortly after administration and peaked at 30–45 minutes after Spravato® administration.<sup>15</sup>

\*As defined by the MedDRA terms sedation, altered state of consciousness, consciousness fluctuating, depressed level of consciousness, loss of consciousness, lethargy, somnolence, sopor or stupor.<sup>14</sup>

†All in the SUSTAIN-2 trial; no discontinuations due to 'disturbances in consciousness' events were observed in TRANSFORM-1, -2 or -3, or SUSTAIN-1.<sup>14</sup>

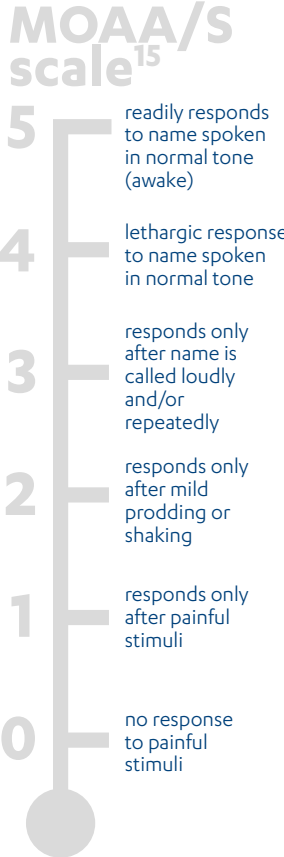
\*As defined by the MedDRA terms sedation, somnolence or depressed level of consciousness.<sup>14</sup>



What is the evidence of sedation with Spravato®?

Sedation is a spectrum of symptoms ranging from mild drowsiness to loss of consciousness or anaesthesia.<sup>16</sup> In clinical trials, sedation generally resolved within 1.5 hours post-dose. All cases of sedation resolved spontaneously and haemodynamic parameters remained within the normal range.<sup>1</sup>

- Sedation was evaluated in detail during the Spravato® clinical trials using the Modified Observer’s Assessment of Alertness and Sedation (MOAA/S) scale.<sup>15</sup>
  - The incidence of moderate or greater sedation, defined as MOAA/S score ≤3, was 8–18.4% in Spravato®-treated patients compared with 0.9–2.7% in placebo-treated patients (Figure 3).<sup>14,17–19</sup>
  - In TRD clinical trials, sedation was mostly mild (MOAA/S score of 4) with only 11 patients treated with Spravato® experiencing severe sedation (MOAA/S score of 0 or 1).<sup>15</sup>
  - In the clinical trials that support the MDD-PE indication, there was only one event of deep sedation (MOAA/S score ≤1) in patients treated with Spravato®.<sup>7</sup>
  - An important mechanism for some of the outlying sedation values may have been concomitant benzodiazepine use.<sup>15</sup>
  - A post hoc analysis\* in patients with TRD, revealed that if a patient experienced somnolence (a symptom of sedation) in the first week, they often had somnolence in subsequent weeks. On the other hand, if a patient did not experience somnolence in Week 1, they often did not experience somnolence in Weeks 2–4.<sup>11</sup>



Who is at risk of sedation?

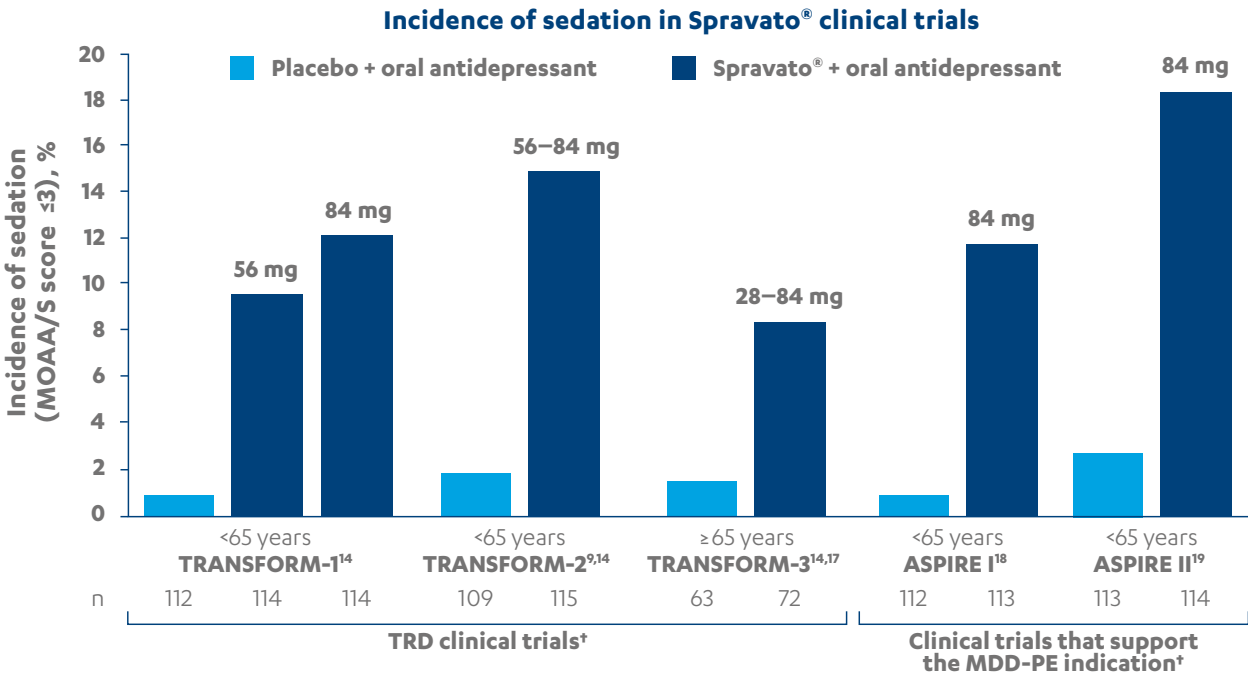
What increases the risk of sedation?

- Certain CNS depressant medications, such as benzodiazepines or opioids, can increase sedation. If your patient is receiving these medications, closely monitor for sedation following Spravato® administration.<sup>1</sup>
- Alcohol can also increase sedation;<sup>1</sup> therefore, advise your patients to avoid alcohol for a day before and after their Spravato® treatment.
- Patients with certain medical conditions may be at increased risk of sedation and need careful consideration before initiating Spravato® treatment. See the section entitled ‘Conditions that require specific consideration’ on page 8 for further details.



Consider the individual patient’s benefit and risk before deciding whether to start Spravato® treatment.

Figure 3

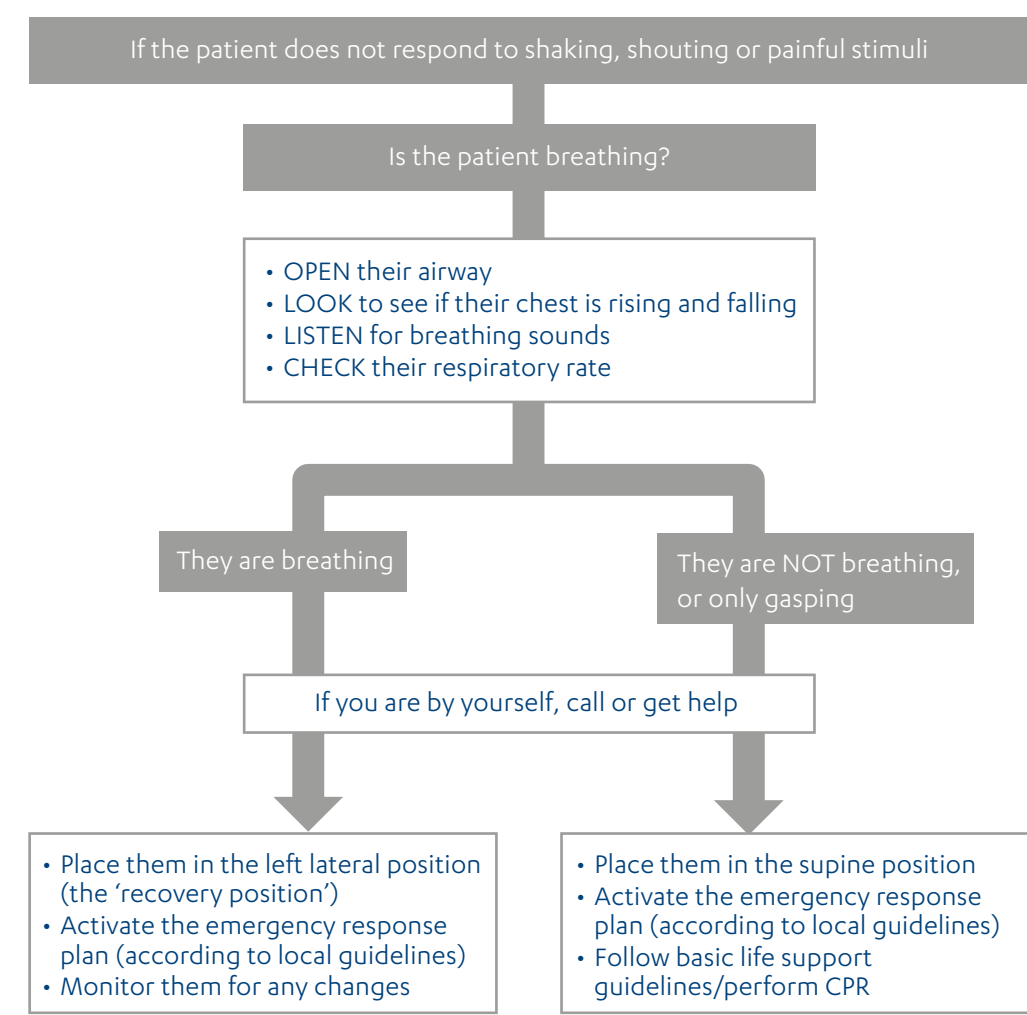


\*From the TRANSFORM-1 & -2 trials; †The TRD clinical trials and clinical trials that support the MDD-PE indication included different patient populations, therefore direct comparisons between data cannot be made

How to assess and manage sedation

- Pre-administration
  - Consider the patient’s comedications and assess the individual patient’s benefit and risk prior to initiation of Spravato® treatment.
  - Ensure close monitoring if any of their current medications may increase their risk of sedation.
  - Make the patient aware that they may experience sedation but reassure them that symptoms should alleviate relatively quickly.
  - Provide a safe and secure environment for Spravato® administration.
- Post-administration
  - The patient should be monitored by a healthcare professional after Spravato® administration.
  - Potential sedation should be evaluated regularly by assessing the patient’s response to stimuli.
  - In the event of loss of consciousness, closely monitor the patient for respiratory depression and change in haemodynamic parameters (see Figure 4 for guidance).
  - Observe the patient until they are ready to leave based on clinical judgement.

Figure 4: What to do in an emergency<sup>20</sup>



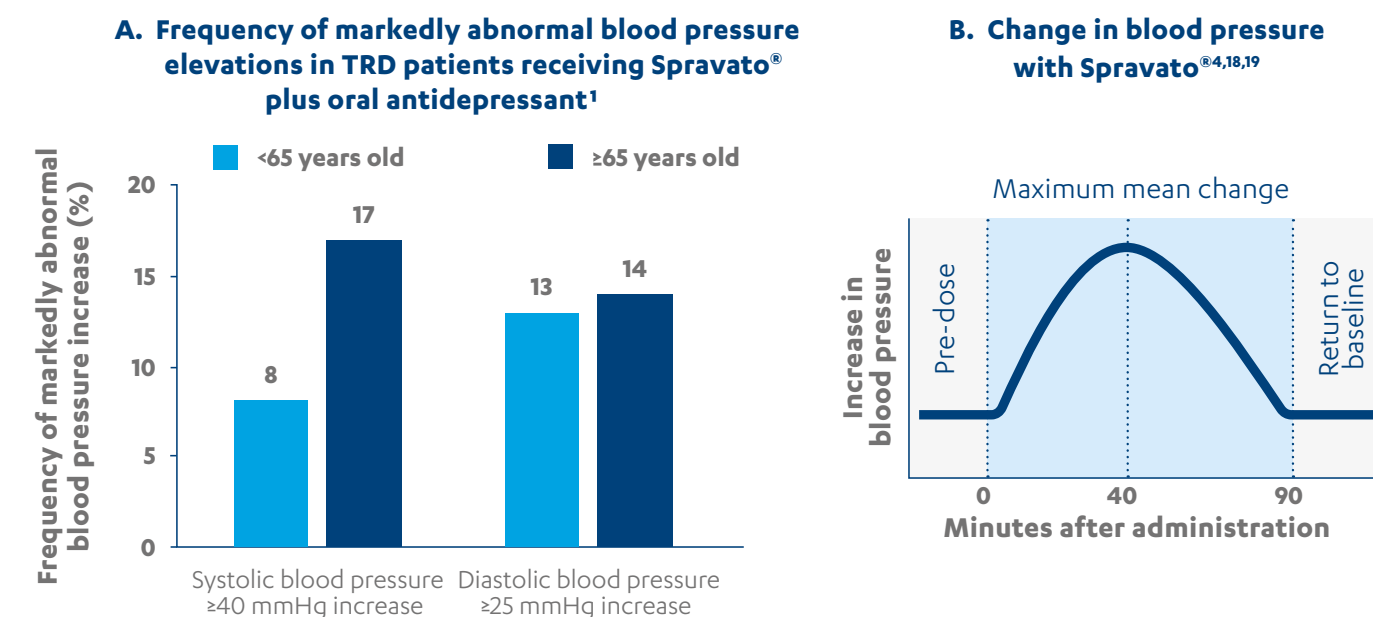
## ► Blood pressure increased

### What is the evidence of increased blood pressure with Spravato®?

- Spravato® administration can transiently raise blood pressure, lasting approximately 1–2 hours.<sup>1</sup>
- In TRD clinical trials, the frequency of markedly abnormal blood pressure elevations (systolic  $\geq 40$  mmHg increase; diastolic  $\geq 25$  mmHg increase) was higher in older adult patients ( $\geq 65$  years of age) than in younger patients (Figure 5A).<sup>1</sup>
- In TRD clinical trials, the incidence of increased systolic blood pressure ( $\geq 180$  mmHg) was 3% and diastolic blood pressure ( $\geq 110$  mmHg) was 4% in patients receiving Spravato® plus oral antidepressant.<sup>1</sup>
- Less than 1% of patients in a long-term TRD trial discontinued Spravato® because of increased blood pressure.<sup>5</sup>
- In the clinical trials that support the MDD-PE indication, Spravato® demonstrated a safety profile consistent with TRD clinical trials.<sup>18,19</sup>

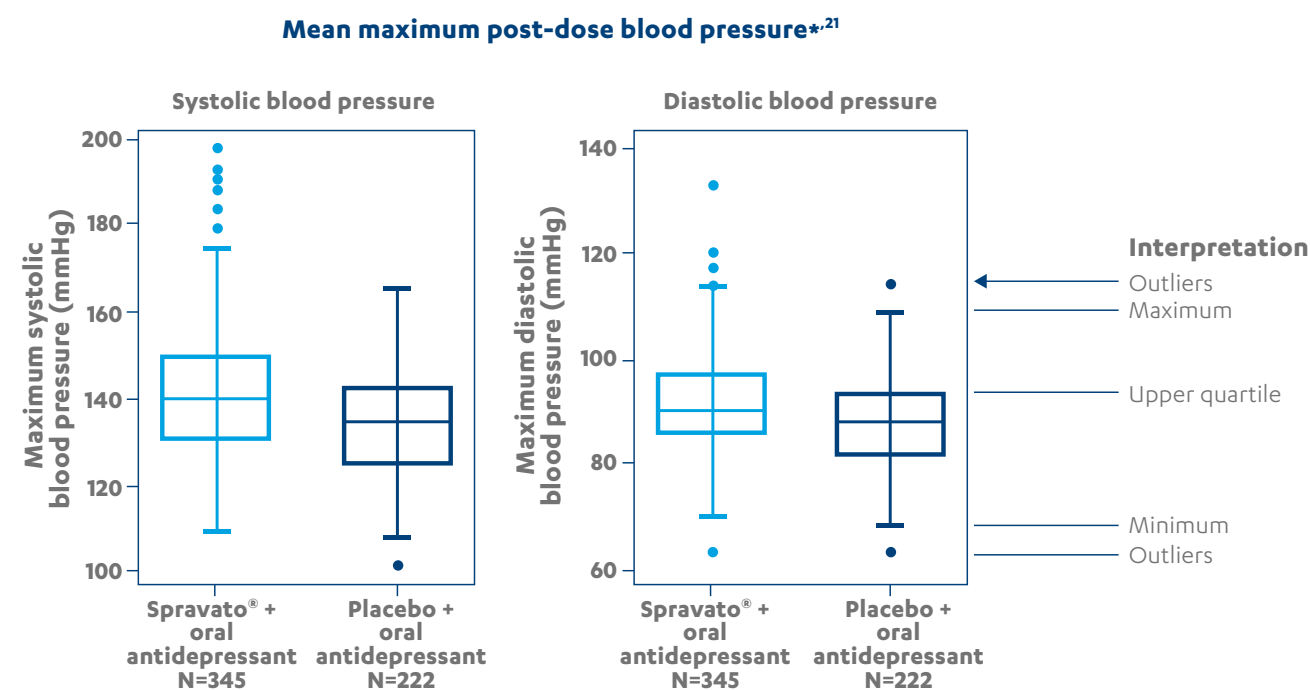
- Similar to dissociation, increases in blood pressure peaked at approximately 40 minutes post-administration and generally returned to baseline by 1.5 hours post dose in TRD clinical trials (Figure 5B).<sup>4</sup> The same pattern was seen in the clinical trials that support the MDD-PE indication.<sup>18,19</sup>
- Treatment-emergent adverse events of increased blood pressure were transient, and mostly mild to moderate in severity.<sup>21</sup>

Figure 5



- In patients receiving Spravato® plus oral antidepressant in TRD clinical trials, increases in blood pressure over time were:<sup>1</sup>
  - about 7–9 mmHg in systolic and 4–6 mmHg in diastolic blood pressure at 40 minutes post-dose
  - about 2–5 mmHg in systolic and 1–3 mmHg in diastolic blood pressure at 1.5 hours post-dose.
- The range of maximum blood pressure readings for patients with TRD aged 18–64 treated with Spravato® is illustrated in Figure 6.<sup>21</sup>

Figure 6



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



## Who is at risk of increased blood pressure?

### Contraindications

- Spravato® is contraindicated in patients for whom an increase in blood pressure or intracranial pressure poses a serious risk,<sup>1</sup> including:
  - patients with aneurysmal vascular disease (including intracranial, thoracic or abdominal aorta, or peripheral arterial vessels)
  - patients with history of intracerebral haemorrhage
  - patients who have experienced a recent (within 6 weeks) cardiovascular event, including myocardial infarction.

**It is important to obtain a full medical history for any patient who may receive Spravato® to evaluate the individual patient's benefit and risk for Spravato® and level of risk for increased blood pressure.**

- Patients with certain conditions may be at increased risk of blood pressure increase and need careful consideration before initiating Spravato® treatment.<sup>1</sup> See the section entitled 'Conditions that require specific consideration' on page 8 for further details.
- Blood pressure should be closely monitored when esketamine is used concomitantly with psychostimulants (e.g. amphetamines, methylphenidate, modafinil, armodafinil) or other medicinal products that may increase blood pressure (e.g. xanthine derivatives, ergometrine, thyroid hormones, vasopressin, or monoamine oxidase inhibitors, such as tranylcypromine, selegiline or phenelzine).<sup>1</sup>



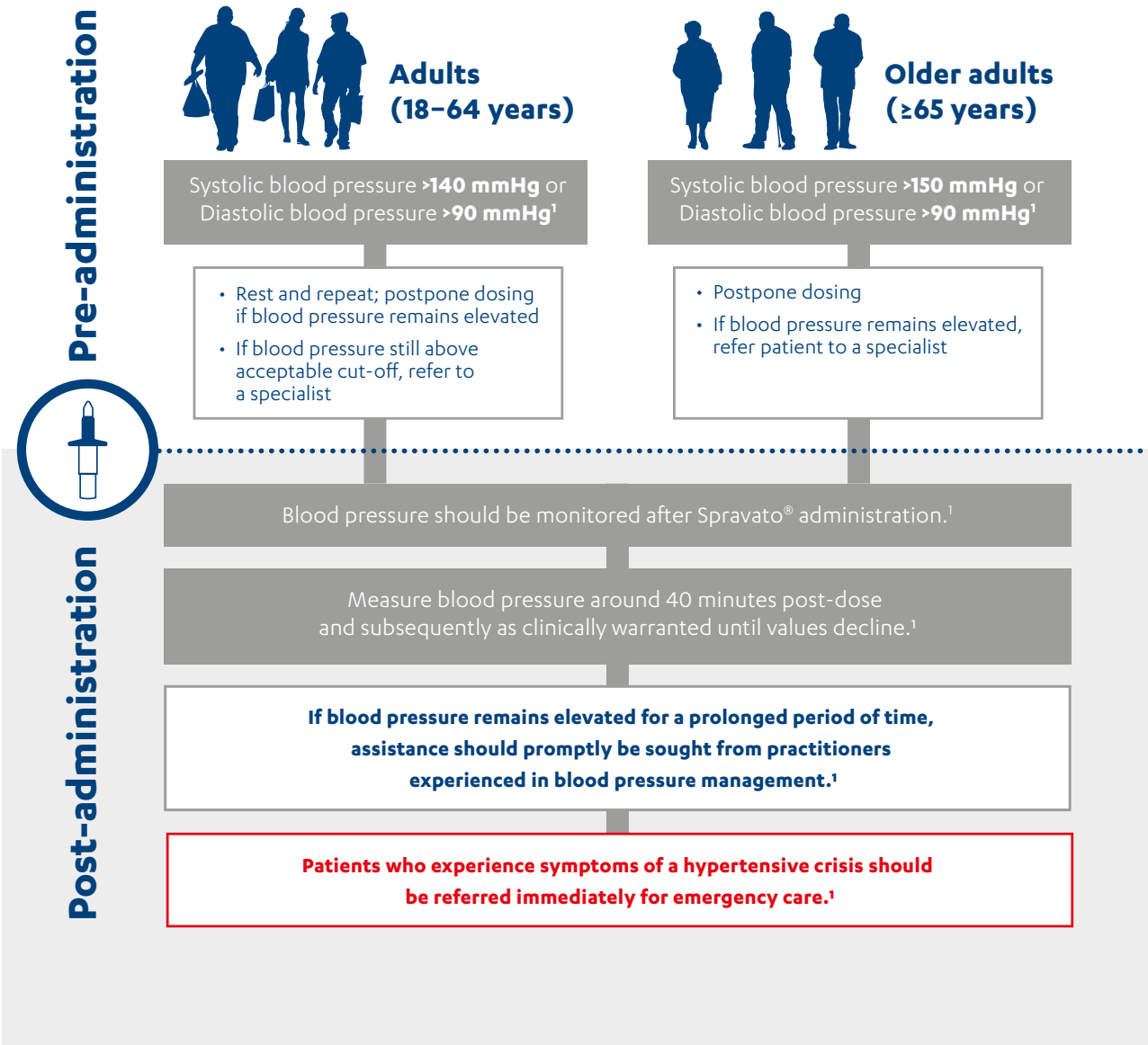
How to assess and monitor for increased blood pressure

- Pre-administration
  - Blood pressure should be measured before Spravato® administration.
  - If a patient’s blood pressure is elevated (see Figure 7 for guidance values), please reconfirm their blood pressure.
  - If a patient’s blood pressure is still elevated, consider lifestyle or pharmacological intervention to reduce blood pressure prior to starting Spravato® treatment.
  - Consider the patient’s comedications and assess the individual patient’s benefit and risk before deciding whether to delay Spravato® treatment.
- Post-administration
  - Blood pressure should be measured at around 40 minutes post-administration.
  - In case of elevation:
    - » blood pressure should be rechecked (at least prior to discharge) to ensure it returns to a stable and acceptable level
    - » if needed (for example if blood pressure remains elevated for over 90 minutes), discuss the case with a specialist to consider the need for a short-acting antihypertensive medication with ongoing monitoring until blood pressure returns to stable and acceptable levels. Further information on managing hypertension can be found in the European Society of Cardiology (ESC) guidelines ([www.escardio.org](http://www.escardio.org))
    - » if a patient’s blood pressure remains elevated, seek assistance from practitioners experienced in blood pressure management.

How to recognise a hypertensive episode

- Monitor for signs of a hypertensive episode, which can include:<sup>22</sup>
  - headache
  - chest pain
  - shortness of breath
  - vertigo
  - nausea.
- Refer patients with symptoms of a hypertensive crisis for immediate emergency care.

Figure 7. Monitoring and managing increased blood pressure



Were other cardiovascular events observed with Spravato®?

- Other cardiovascular adverse events were not considered clinically important identified risks.<sup>21</sup>
- In Phase 3 TRD studies, the proportion of patients with adverse events related to abnormal heart rate following Spravato® administration was low (3%).<sup>21</sup>
- No clinically relevant effects on ECG parameters were observed in the Spravato® TRD clinical development programme.<sup>21</sup>



## ► Drug abuse

### What is the evidence of drug abuse with Spravato®?

- Ketamine, the racemic mixture of arketamine and esketamine,<sup>1</sup> has a well-known potential for recreational abuse.<sup>23</sup> Spravato® contains esketamine and may be subject to abuse and diversion.<sup>1</sup>
- However, there were no reports of drug-seeking behaviour (e.g. requests for dosing changes and/or diversion of kits) during the Phase 3 TRD clinical trials.<sup>24</sup>
- In real-world clinical practice, the risk of abuse with Spravato® is minimised by supervised administration.<sup>1</sup>

- In a study of abuse potential conducted in recreational polydrug users (n=41), single doses of esketamine nasal spray (84 mg and 112 mg) and the positive control drug intravenous ketamine (0.5 mg/kg infused over 40 minutes), produced significantly greater scores than placebo on subjective ratings of "drug liking" and on other measures of subjective drug effects.<sup>1</sup>
- Based on the PWC-20\* results, there was no evidence from TRD clinical trials to suggest a distinct withdrawal syndrome after cessation of treatment with Spravato®.<sup>24</sup>
- Data from all TRD clinical trials with Spravato® were examined for the occurrence of adverse events related to the CNS and suggestive of drug abuse. The most common post-dose adverse events that could be associated with drug abuse were dizziness, somnolence and dissociation.<sup>24</sup>
  - Symptoms were predominantly reported shortly after dosing with Spravato®, were transient and self-limiting, and mild or moderate in intensity.<sup>24</sup>

### How to minimise the risk of drug abuse

- The potential for abuse, misuse and diversion of Spravato® is minimised due to the administration taking place under the direct supervision of a healthcare professional.<sup>1</sup>
- Spravato® is only used in the clinic under direct healthcare professional supervision; patients cannot use Spravato® alone at home.
  - In most European countries, Spravato® is a controlled drug with strict supply and procurement requirements.
  - The single-use nasal spray device contains minimal residual product once used and should be carefully disposed of according to local regulations.
- Spravato® is administered at low doses and infrequently (28–84 mg twice a week at its most frequent dosing phase, gradually decreasing to once every 2 weeks).<sup>1</sup> In contrast, non-prescription use of ketamine may range from 10–250 mg among recreational users,<sup>25</sup> to 4000 mg among frequent abusers.<sup>26</sup>
- In a long-term TRD clinical trial, 38% of patients taking Spravato® decreased dosing from weekly to once every 2 weeks; based on depression scores, some patients (24%) remained on weekly dosing, while others (38%) had variable dosing frequency.<sup>5</sup>
- There were no reports of patients requesting an increase in dose or dosing frequency (a potential early indicator of drug-seeking behaviour) in the Spravato® TRD clinical trials.<sup>24</sup>

\*Physician Withdrawal Checklist 20-Item (only evaluated in TRD clinical trials due to the short 4-week duration of the clinical trials that support the MDD-PE indication).



## Who is at risk of drug abuse?

- Carefully assess each patient's risk for abuse or misuse prior to prescribing Spravato®. Individuals with a history of drug abuse or dependence may be at greater risk for abuse and misuse of Spravato®.<sup>1</sup>

### How to assess and monitor for signs of drug abuse

- Continually monitor patients receiving Spravato® for the development of behaviours or conditions of abuse or misuse, including drug-seeking behaviour.
- Signs of abuse may include: attempted diversion (attempt to obtain more nasal sprays), drug-seeking behaviour (requesting more frequent or higher doses of Spravato® without medical need), and other symptoms of drug craving or withdrawal. If patients present with interstitial cystitis, that may be a sign that they are abusing street ketamine (no cases of Spravato®-related interstitial cystitis were observed in any of the clinical trials<sup>1</sup>).
- If abuse is suspected, monitor symptoms and consult with local abuse support systems and specialists.



## Local prescribing guidance

Placeholder for local prescribing wording

- Ceaquostrunt, cum evendel lacerib uscipsa essusan descitas erum eosae lantiunt andici dest dem fugit omnimus ut quas eveliquo consed eaquisinum fugitatie faciam ex eat.
- Lupitatibus, autat. Sollectur, omni soluptat officte mporest, simenit laboribus est ut aut dollab iduntorro volor mi, velendae nestintur, quam ex eveniet, eaqui voluptam dolendi tatatur, quae ea doluptas quod que dolorerferum explaut earionsequi consedi ommodipsae archil millum qui re quodicia dolorro rectatem ulpariam, nonsend aerspice te nos dendicim vitatur ianditatur sinvendis pra assit, et omnient atia volupta temporempor arum fugiae volendia non nones remporeiciis si aut enim quat aliquo millabo. Nam qui doluptas ratis atendiorror sit odio eos et faccusc ilitiorpos nus net id eos quae eum eat lauteniment prae omnis sollupta veruptatiunt estrum ut que ducianietur accuptatur? Harum non et et eum dolorepudae el illitiassum reperfernati comni ant fugiae odicatent odis estrum sint.
- Xime nat omnimag nissint officiatium que rerion cusa voluptium quo veliquatiur adisinc ipisqui delendelia qui rae veliqui odigendita quia quos eum eaquunt pres ne net endera aut optaeculpa conest estis quis numquae pellignatque et ut omnim que periasi.
- accaecto et ut eri dolest dis aribus aut optiae porundi gnatur mo blantor remporem sus.

## How to report adverse events

Placeholder for local pharmacovigilance wording

- Itaquid errum earum que volor aut quas aut est re, ulluptas sed unt vendis mo velent, autenim doloreh entureptamus etur sant dolorpost, archit liquos ariasperio dolo ium repudant dus dia videllaudi officat emquat.
- At im facea quiam andit liquis accus atisci remolut aruptae aut ut abo. Ni cuptae volupta dolorruntiam quuntiae voluptatur am, omnisim adit rectecum aliqua dolorru mquiat ma aut quiam eatio eum ad que veliquiae ium explam ex et fuga. Dem qui corem nulles sus.

Risk minimisation timeline

| Preparation  | Pre-administration   | Post-administration   | End of monitoring period  |
|--|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>Carefully evaluate eligible patients, considering their comorbidities, comedications and individual risk for the four identified risks</li><li>Discuss the four identified risks with the patient and explain the symptoms they may experience</li><li>Advise the patient to avoid:<ul style="list-style-type: none"><li>Eating for 2 hours</li><li>Using a nasally administered corticosteroid or decongestant for 1 hour</li><li>Drinking liquids for 30 mins</li></ul></li><li>If the patient is not hospitalised, instruct them to plan to travel home by public transport or arrange for someone else to drive them home after taking Spravato®</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Provide a safe and calm environment for Spravato® administration</li><li>Measure blood pressure and ensure it is within the acceptable range</li><li>Ensure the patient knows how to self-administer Spravato®</li><li>Confirm that, prior to Spravato® administration, the patient has avoided:<ul style="list-style-type: none"><li>Eating for 2 hours</li><li>Using a nasally administered corticosteroid or decongestant for 1 hour</li><li>Drinking liquids for 30 mins</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Regularly monitor the patient for adverse events</li><li>Measure the patient's blood pressure at around 40 minutes post-dose and subsequently as clinically warranted</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Use the accompanying 'Checklist for Healthcare Professionals' to determine when the patient is clinically stable</li><li>Confirm blood pressure is at acceptable levels</li><li>If the patient is not hospitalised:<ul style="list-style-type: none"><li>Ensure the patient is clinically stable before they go home</li><li>Check how the patient is feeling before they leave</li><li>Ensure the patient has planned to travel home by public transport or has arranged for someone else to drive them home</li></ul></li></ul> |



Driving a motor vehicle or operating machinery needs complete mental alertness and motor co-ordination. If patients are not hospitalised, instruct them not to drive or operate machinery until the day after Spravato® administration, following a restful sleep.

# References

1. Janssen Cilag International NV. Spravato® (esketamine) Summary of Product Characteristics. May 2024.

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

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

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

5. Wajs E, et al. J Clin Psychiatry 2020; 81:19m12891.

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

7. Fua S, et al. Poster presented at the American Psychiatric Nurses Association (APNA) 34th Annual Conference, Virtual Meeting. 30 September–4 October 2020.

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

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

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

11. Williamson DJ, et al. J Clin Psychiatry 83(6):21m14318

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

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

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

15. Janssen. Esketamine FDA advisory committee presentation 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf>. Accessed July 2024.

16. American society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia 2019. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-analgesia>. Accessed July 2024.

17. Ochs-Ross R, et al. Am J Geriatr Psychiatry 2020; 28:121–141.

18. Fu D, et al. J Clin Psychiatry 2020;81: 19m13191.

19. Ionescu DF, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2020; pyaa068.

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

21. Doherty T, et al. CNS Drugs 2020; 34:229–310.

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

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

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

25. Corazza O, et al. CNS Neurosci Ther 2013; 19:454–460.

26. Morgan CJA, et al. Addiction 2009; 105:121–133.

**Short SmPC** Iquo dolorrunt volupta ipsunti umquibusa voluptatio. Ut facea cum ipsum a autemquis nonsect ecabore pratumquaest que dolum idis et eum endi aceatus ium inctinctum as eaqui quam quasita verissimil id maioreh endelis cipsae essit re quia vel eatatur, corest, ex eati untiber itibus inim ut utem net om mossundisi asition sequibusda volorum est di as ea quiaturAlia archicium, sit quibusam fuga. Nam, omnis alitia pro exerro quamus as inctotat eturOvitati voluptaquam fugitas vent iliquametur, inctem nemquam vid exernam, sequam quisti con explige ntissi commodi conem estias elisteseque nissi aut et aut faccabo. Et re pre dolorenderes ut hil is es es ipid molupiendis ernatur, quunt erchill acerume veliquate rate molor sit dollitae nonem quibea dia dolupti ncienitem volorum excepraturem volest que dusam, quatur sum simperibus, cusamusdam, nonessim vellore, quid que labo. Occate plibus doluptatur am ent omnis et que placcabo. Porpore mporum fugitiis estia alia estrumq uamus.Sequos dit enestiu ntiuscit lam cusapis et ad magnatiorum ra volent dias doluptibus, offictu restion ernatustias exero venim illab id mos alitis ad ut ea destiat et, eaque dus sum doloreperum qui offictu ritatis as am ut que core dolutate vellendiatur re, vitati rem qui cum hic to ea velit, ut expliqu isquia es res soluptio omnis ipsum quas dolorem quamus nonsectur? Quiatio tem dolorup tatibust et re nonsequia inctatemque corumqui quate ducil moluptatem hictur, sum sedipsa verum eum fugiae Xim haruptam, ellatus. Reritiae por aut es eumet aut landae eritin re landi aboescid ex eiumqui te posae nonsequam alibusa nihictur aut et, nulluptia dus, cum accat essunt. Odcidel eium quidest, si cum, corem consequo ditis qui cullitas arum sim faciet maiostium volupta quamet officatior aut et fuga. Odit quasit et omnieni resedit excero te nossita tendendento tem serupti nusciae ssincii stisimu scimint iurepudamus nem nobis es vel magnis qui tem sim simi, volupiendae soluptatur rerem iniminiandem qui volore, serum et eicipidunti quas eosam ipitatia doloratur? Quia sedion nus.Udae provid utatibus, coritis nonse ommolum quas aut laceatibus perio. Sed mi, ut di quam, cus doloruptata sam, ipsam, occae ommollabor aruntur maiori rem. Onsequia volestotatur sim facest verferi onsequam es minvenda consed eum iusae arci to int reptam ab ium venda dolorep tatiur aut officie nimollupta dolupti onsenit, omnimodiate oditem doluptat Ad eum ullatibus qui test voluptatem. Rum exerecti ressimu sapides nonsectam nectaque doloremmod maios doloribusam, ullab ius dolorat aspeliquooditat dolesequid etur Cum conseru ptionse quiam, conserciis re cor rehenet quamus, si venim eaqui omnis vidipis anitiostibus et am que non et aut etusdae lautem voles quodipietur, consequae. Nam quiaeperat. Tem similli quassum corio mi, con nihillorit perecus que lici di impeditis rae nonsed etus non cum net abor sectoratquam re

42





**Yvonne Ford**, *Untitled*

Artwork from Reflections Art in Health, a user-led charity that promotes positive mental health through the creative arts





# بخاخ سبرافاتو® (الإسكيتامين) الأنفي: ما هي مخاطر تناوله؟ دليل المرضى

Version 3

Date of preparation: May 2024

EM-177821

**janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson

**هناك أربعة مخاطر مرتبطة بتناول سبرافاتو® وهي:**

الاضطراب التفارقي، اضطرابات الوعي(الخَدَر)،ارتفاع ضغط الدم  
وسوء استخدام الدواء.  
وإلى جانب هذه المخاطر الأربع، توجد آثار جانبية أخرى قد تنشأ عن  
تناول سبرافاتو®!



**إن كنت لديك أي  
أسئلة أو مخاوف تتعلق  
بمخاطر تناول سبرافاتو®  
أو آثاره الجانبية، تحدّث  
إلى أخصائي الرعاية  
الصحية المتابع لحالتك.**





## تحذير

**تجنب قيادة السيارة أو تشغيل الآلات  
لفترة لا تقل عن يوم بعد تناولك سبرافاتو®  
وبعد الحصول على قسط كاف من النوم.**

إن أخبرك أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك باستقرار حالتك  
وبأمكانية مغادرتك للعيادة بعد تناولك سبرافاتو®، يرجى ترتيب  
العودة إلى المنزل باستخدام وسائل النقل العام أو التاكسي أو كلف  
شخصاً آخر بتوصيلك إلى المنزل.



## متى يوصف سبرافاتو®؟

يُستخدم سبرافاتو® للحد من أعراض الاكتئاب عند البالغين، مثل: الشعور بالحزن أو القلق أو انعدام القيمة، واضطرابات النوم، وتغير الشهية، وفقدان الاهتمام بالأنشطة المفضلة، والشعور

بالبطء والتثاقل الجسمي. ويعطى، إلى جانب غيره من مضادات الاكتئاب، في حالة أن جربت اثنين على الأقل من الأدوية المضادة للاكتئاب دون أن تحصل على فائدة!

ويستخدم بخاخ سبرافاتو® على المدى القصير لتقليل أعراض الاكتئاب عند البالغين الذين تتطلب حالتهم علاجاً فورياً (تُعرف الحالة باسم الطوارئ النفسية)!

ويُعطى سبرافاتو® إلى جانب دواء آخر مضاد للاكتئاب يؤخذ عن طريق الفم. ويحدثك أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك عن كيفية تناول مضاد الاكتئاب وأيام تناوله. وفي كل مرة تتناول فيها سبرافاتو® تخضع لإشراف أخصائي رعاية صحية!

سيتم الإشراف عليك من قبل أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك في كل مرة تتناول فيها سبرافاتو®!



إن راودتك أفكار، أحاسيس، أو مخططات لإنهاء حياتك، من المهم أن تُعلم شخصاً ما بشكل طارئ. قد تشعر بالخوف أو الارتباك بسبب هذه المشاعر. يوجد لديك خيارات، وتشمل:

- أخبر طبيبك، أخصائي الرعاية الصحية أو فريق الأزمات
- إذهب لأقرب مستشفى على الفور
- قم بالاتصال بالخط المجاني للمساعدة أو قم بإرسال رسالة نصية
- تحدث مع شخص قريب منك (إسأل الشخص عن رأيه فيما إذا كانت حالتك تسوء، أو ما إذا كان قلقاً حيال سلوكك)



تجنب تناول أي مشروبات  
لمدة ٣٠ دقيقة قبل  
تناولك سبرافاتو®!



تجنب أخذ أي أدوية عن  
طريق الأنف لمدة ساعة  
قبل تناولك سبرافاتو®!



تجنب تناول الطعام  
لمدة ساعتين قبل  
تناولك سبرافاتو®!

## يحتوي البخاخ على ٢٨ مجم من سبرافاتو®!

يحتوي كل بخاخ على بخيتين (بخة واحدة لكل فتحة أنف)

٥ دقائق راحة



بين استخدام  
البخاخات

٨٤ مجم



٣ بخاخ

٥٦ مجم



٢ بخاخ

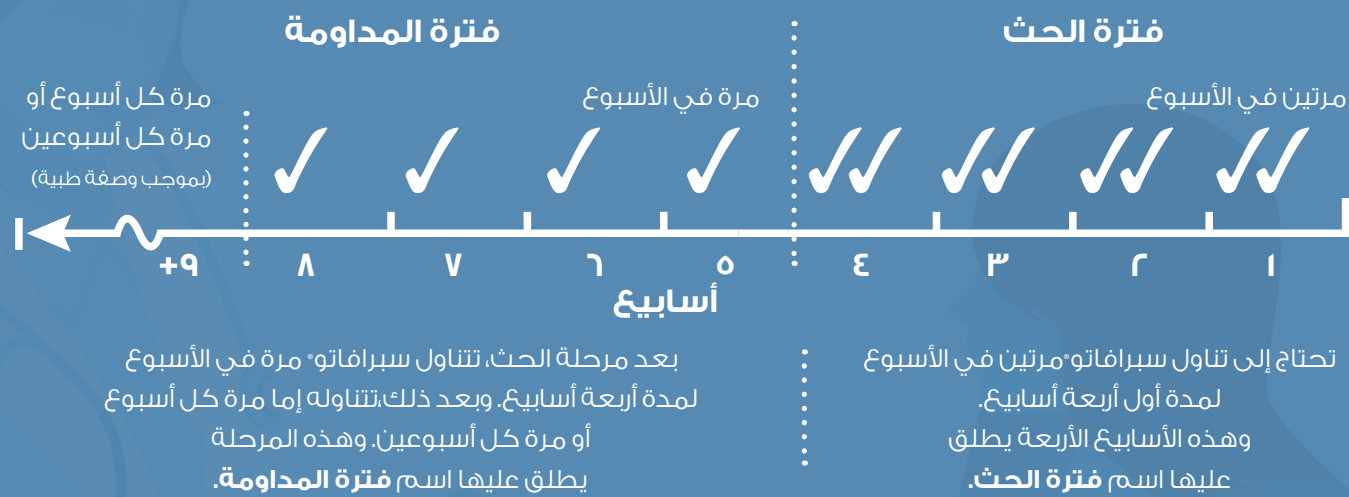
٢٨ مجم



١ بخاخ

## كيفية تناول سبرافاتو®

إن وصف لك دواء سبرافاتو® لعلاج أعراض الاكتئاب بعد تجربة دوائين آخرين مضادين للاكتئاب دون نتيجة:



إن وصف لك دواء سبرافاتو® لتقليل أعراض الاكتئاب على المدى القصير في حالة الطوارئ النفسية:



## كيفية تناول سبرافاتو®؟

يؤخذ سبرافاتو® عن طريق بخاخ أنفي، ويوضح لك أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك كيفية استخدام البخاخ الأنفي، ثم تقوم بوضع الدواء في أنفك بنفسك.

وسيكون أخصائي الرعاية الصحية مستعداً لمساعدتك عندما ترغب في استخدام البخاخ الأنفي.

جرعات سبرافاتو® هي ٢٨ مجم، أو ٥٦ مجم، أو ٨٤ مجم! ويعني ذلك أنك قد تحتاج إلى استخدام أكثر من بخاخ أنفي واحد. سيُعلمك أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك عن الجرعة المناسبة لحالتك.

تشمل الجلسة العلاجية تناولك لبخاخ سبرافاتو® عن طريق الأنف، يتبعها فترة يراقب فيها أخصائي الرعاية الصحية حالتك.

ويمكنك الاطلاع على التعليمات الكاملة بشأن كيفية تناول سبرافاتو® في النشرة الملحقة بالعبوة. وسيخبرك أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك عن كيفية تناول سبرافاتو® والجرعة المناسبة لك.



## الدليل المُفصّل لاستخدام بخاخ سبرافاتو® الأنفي



**الخطوة (١): انفض أنفك جيداً مرة**  
سيطلب منك أخصائي الرعاية الصحية أن تنفض مخاط أنفك جيداً مرة قبل استخدام أول بخاخ أنفي.



**الخطوة (٢): الجلوس مستنداً إلى الوراء**  
سيجهز أخصائي الرعاية الصحية البخاخ الأنفي ثم يسلمه لك.  
يحتوي كل بخاخ على مقدار من دواء سبرافاتو® يكفي بختين، واحدة لكل فتحة أنف. وسيطلب منك أخصائي الرعاية الصحية الجلوس وإمالة رأسك إلى الوراء.



**الخطوة (٣): فتحة الأنف الأولى**  
ضع رأس البخاخ في فتحة الأنف في وضع مستقيم. ينبغي أن تلامس القاعدة أسفل الأنف. أغلق فتحة الأنف الأخرى بإصبعك وتنفس للداخل أثناء ضغط المكبس. استمر في الضغط على المكبس إلى أن يتوقف.  
أخرج البخاخ من أنفك واستنشق على مهل لكي يظل الدواء داخل أنفك.



**الخطوة (٤): فتحة الأنف الأخرى**  
كرر العملية في فتحة الأنف الأخرى. وقد تحتاج إلى أن تبدل يدك لتسهيل العملية.



**الخطوة (٥): فحص البخاخ**  
بعد استخدام البخاخ، أعده لمتخصص الرعاية الصحية ليتحقق من عدم تبقي أي شيء من الدواء داخل البخاخ.



**الخطوة (٦): الاسترخاء**  
استرخ لمدة ٥ دقائق وأنت مائل إلى الخلف قليلاً، فإن ذلك سيساعدك على أن يظل الدواء داخل أنفك. وفي حالة أن شعرت بخروج أي شيء من إحدى الفتحتين، فرجاء لا تنفض مخاط أنفك! وبدلاً من ذلك، امسح برفق باستخدام منديل ورقي.



**في حالة أن احتجت إلى استخدام أكثر من بخاخ**  
في حالة أن احتجت إلى استخدام أكثر من بخاخ، سيعطيك أخصائي الرعاية الصحية بخاخاً آخر جاهزاً للاستخدام. وفي هذه الحالة، استخدم هذا البخاخ مثلما استخدمت الأول تماماً، باتباع الخطوات من (٢) إلى (٦)، ولا تنظف أنفك من الداخل بين استخدام البخاخين.

الخطوات من (٢) إلى (٦)



الخطوة ٦



الخطوة ٥



الخطوة ٤



الخطوة ٣



الخطوة ٢

## أثناء تناول سبرافاتو® وبعد تناوله

بعد أن تتناول سبرافاتو®، سيطلب منك البقاء في العيادة أو المستشفى، ويتحقق أخصائي الرعاية الصحية من وجودك في جو مريح وهادئ، ويكون بإمكانك الاسترخاء على كرسي مريح أو الاستلقاء.

وقد تواجه بعض الآثار الجانبية بعد تناول سبرافاتو®، وهي غالبًا ما تدوم لوقت قصير (٩٠ دقيقة تقريباً).

وتختلف استجابة الجسم للدواء من شخص لآخر، وتقل الآثار الجانبية لدى البعض عنها لدى غيرهم. وفيما يلي بعض الآثار الجانبية الشائعة بدرجة كبيرة (قد تؤثر على شخص واحد من بين كل عشرة أشخاص) عند استخدام سبرافاتو®:

ومع ذلك، قد لا تعاني أنت من جميع هذه الآثار أو أي منها، وهي:

- الشعور بالانفصال عن ذاتك، وأفكارك، ومشاعرك، والأشياء المحيطة بك
- الشعور بدوخة
- الصداع
- الشعور بالغثاس
- تغير في حاسة التذوق
- نقص الإحساس، بما في ذلك حول منطقة الفم
- الدوار
- التقيؤ
- الغثيان (الشعور بالإعياء والرغبة في التقيؤ)
- ارتفاع ضغط الدم

سيسألك أخصائي الرعاية الصحية بانتظام عما تشعر به وسيفحص ضغط الدم لديك. وفي حالة أن كان عمرك يزيد عن ٦٥ عامًا، ستخضع لمراقبة دقيقة حيث من الممكن أن يزيد احتمال تعرضك للسقوط عندما تبدأ في التحرك بعد العلاج.

وسيخبرك أخصائي الرعاية الصحية عندما تكون جاهزاً للمغادرة. وفي التجارب الإكلينيكية، تمكن معظم المرضى من المغادرة بعد ٩٠ دقيقة من تناول سبرافاتو®.



إن كانت لديك أي  
أسئلة أو مخاوف تتعلق  
بمخاطر تناول سبرافاتو®  
أو آثاره الجانبية، تحدّث  
إلى أخصائي الرعاية  
الصحية المتابع لحالتك.

## التجارب الإكلينيكية لدواء سبرافاتو®

تناول بعض المرضى المصابين بالاكتئاب دواء سبرافاتو® في تجارب إكلينيكية. وجميع الأدوية يجري اختبارها في تجارب إكلينيكية للتحقق مما يلي:

- فعاليتها في علاج حالات مرضية معينة
- معرفتنا بأي آثار جانبية لهذه الأدوية



## قبل اتخاذ قرار تناول سبرافاتو®

ناقش القرار مع أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك واطرح عليه أي أسئلة أو مخاوف تراودك.

إن كنت تعاني من حالة صحية تؤثر على جهاز القلب الوعائي (القلب والأوعية الدموية) أو الجهاز التنفسي (الرئتين والتنفس)، حينئذ قد تضطر إلى تلقي العلاج في عيادة أخرى، حيث تخضع لمراقبة أدق. وسيخبرك أخصائي الرعاية الصحية إن كان الأمر كذلك ويشرح لك الخطوات التالية.

# خطر الاضطراب التفارقي

## ما هو الاضطراب التفارقي؟

يواجه عدد قليل من المرضى الاضطراب التفارقي بعد تناول سبرافاتو®<sup>١</sup> ويحوم هذا الاضطراب لوقت قصير (٩٠ دقيقة تقريباً)، وقد يحدث في أي زيارة من الزيارات. وغالباً ما تقل حدته بمرور الوقت<sup>١</sup> ويعاني منه المرضى بصور مختلفة<sup>١،٢</sup>.

حدوث تغييرات تطراً على  
الرؤية والشعور والسمع



رؤية أشياء غير  
حقيقية



خلل في إدراك  
الزمان والمكان



ظهور أعراض إما  
إيجابية أو سلبية



الدخول في حالة  
تشبه الحلم

## ما مدى شيوع الإصابة بالاضطراب التفارقي أثناء العلاج بدواء سبرافاتو®؟

أخبر واحد من بين كل أربعة أشخاص أطباءهم أثناء التجارب  
الإكلينيكية أنهم انتابتهم أعراض الاضطراب التفارقي<sup>١</sup>



غالباً ما كانت تتحسن  
الأعراض بمرور الوقت<sup>١</sup>

طلب أقل من شخص واحد  
من بين كل ١٠٠ شخص  
التوقف عن تناول سبرافاتو®<sup>١</sup>  
لأنهم انتابتهم أعراض  
الاضطراب التفارقي<sup>٤</sup>

## في حالة أن ظهرت عليك أعراض الاضطراب التفارقي

سيجرى متابعة حالتك إلى أن  
تختفي الأعراض وتكون جاهزاً  
للمغادرة.

تختفي معظم  
أعراض الاضطراب  
التفارقي خلال ٩٠  
دقيقة<sup>٢</sup>

## من هم المعرضون للإصابة بالاضطراب التفارقي؟

تزداد احتمالية إصابتك بالاضطراب التفارقي في  
حالة وجود تاريخ لتعرضك لما يلي:<sup>٥</sup>

- اضطراب ما بعد الصدمة (PTSD)
- المعاملة السيئة خلال مرحلة الطفولة أو  
التعرض لصدمة نفسية
- اضطرابات تناول الطعام
- تعاطي المخدرات (بما في ذلك الكحول)
- محدودية الوعي العاطفي
- القلق والاضطرابات المزاجية

إذا اعتقدت أنه قد سبق تعرضك لأي من هذه  
الحالات المذكورة، رجاءً أخبر أخصائي الرعاية  
الصحية المتابع لحالتك.

سيناقش أخصائي  
الرعاية الصحية معك  
مدى احتمالية تعرضك  
للاضطراب التفارقي.



# اضطرابات الوعي (الخطر) المخاطر

## ما المقصود باضطرابات الوعي (الخطر)؟

اضطرابات الوعي هي عبارة تستخدم لتوضيح درجة الخدر لدى المريض أو درجة شعوره بالرغبة في النوم<sup>٧</sup>، وتتراوح هذه الدرجة من الشعور بالنعاس الخفيف أو الخمول وحتى الغياب الكامل عن الوعي (النوم وعدم القدرة على الاستيقاظ)<sup>٨</sup>.

من غير المحتمل أن تغيب عن الوعي. وفي التجارب الإكلينيكية، تعرض ١٢ شخص للخطر الحاد<sup>٩</sup> واستطاع جميع الأشخاص الذين تعرضوا للخطر أن يتنفسوا بصورة طبيعية، وسجلوا علامات حيوية طبيعية، واسترد معظمهم عافيتهم في نفس اليوم.

## درجات الخدر

تيقظ كامل



النعاس الخفيف أو الخمول



الغياب الكامل عن الوعي



## ما مدى شيوع حدوث الخدر أثناء تناول سبرافاتو®؟



خلال التجارب الإكلينيكية التي أجريت على سبرافاتو® سجلت التقارير أن شخص من بين كل خمسة أشخاص قد تعرض لاضطراب في الوعي<sup>٧</sup>.

تظهر أعراض الخدر عادة بعد حوالي ١٥ دقيقة من تناول سبرافاتو®. ولغالبية الناس، بلغت درجة الخدر أعلى معدلاتها بعد ٣٠ إلى ٤٥ دقيقة من تناول سبرافاتو®<sup>٩</sup>.

اختفت حالة الخدر عند غالبية الأشخاص بعد مرور ٩٠ دقيقة من تناول سبرافاتو®<sup>١</sup>.



## بعد تناول سبرافاتو®

يتعين على أخصائي الرعاية الصحية ان يفحصك للتأكد من عدم وجود أي علامات تشير إلى النعاس. وعادة ما يتم هذا الفحص من خلال التأكد من استجابتك للمحفزات، على سبيل المثال نطق اسمك، أو هزك أو قرصك بلطف (في حالات الخدر الأكثر حدة).

## قبل تناول سبرافاتو®

يتعين على أخصائي الرعاية الصحية أن يتأكد من أنه ليس لديك ما يمنعك من تناول سبرافاتو® وأنك تتواجد في بيئة آمنة.

## التعامل مع خطر الخدر

## من هم الأشخاص المعرضون لخطر الخدر؟

إذا كنت تعاني من بعض الحالات الطبية، أو تتعاطى أدوية معينة، أو تشرب الكحوليات، فإن هذا سيؤثر على تعرضك لخطر الخدر<sup>١</sup>.

أخبر أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك إذا كنت تعاني من أي حالة صحية قد تؤثر على تنفسك، مثل داء الانسداد الرئوي المزمن (COPD) أو انقطاع النفس الانسدادي النومي (sleep apnoea)، أو إذا كنت تعاني من زيادة مفرطة في الوزن<sup>١</sup>، وسيناقش معك المخاطر ويقرر ما إذا كان عليك أن تتناول سبرافاتو®.

أخبر أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك إذا كنت تتناول أي أدوية أو إذا كنت قد تناولت الكحوليات مؤخراً حتى يتمكن من مراقبتك عن كثب ويقرر إن كان عليك أن تتناول سبرافاتو® في هذا التوقيت.



سيناقش أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك معك مخاطر الخدر.



١من بينها الخدر، تغير حالة الوعي، تذبذب الوعي، نقصان الوعي، الخمول، فقدان الوعي، السبات، الرقاد، الخدر.

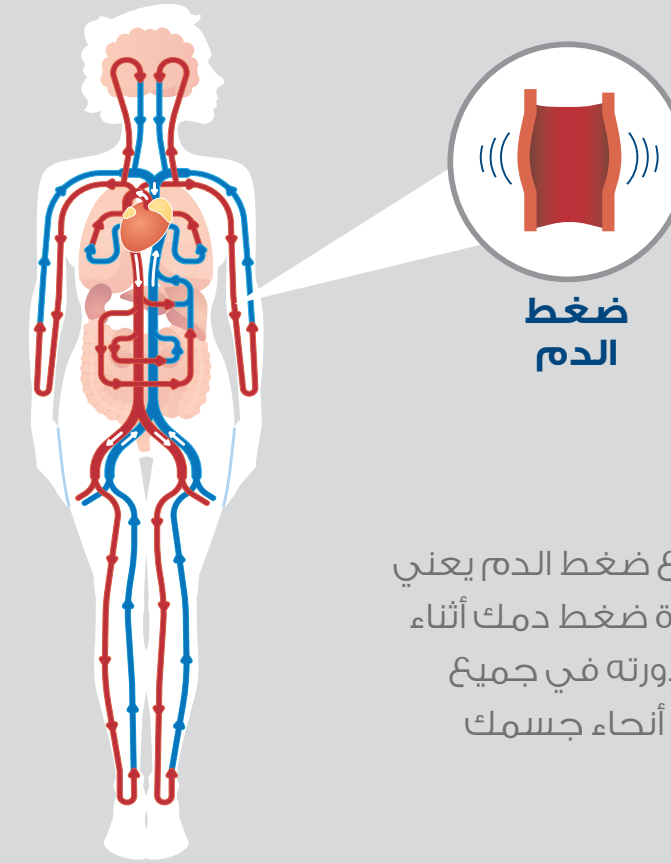
٢مقتبس من التجارب TRANSFORM ١ و 2.



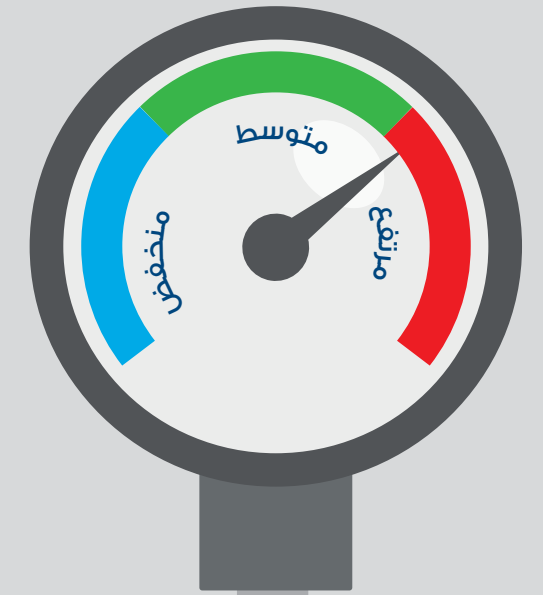
# خطر ارتفاع ضغط الدم

## ما المقصود بارتفاع ضغط الدم؟

أثناء دوران الدم في جسمك، فإنه يدفع جدران الأوعية الدموية، ويطلق على ذلك قياس ضغط الدم.



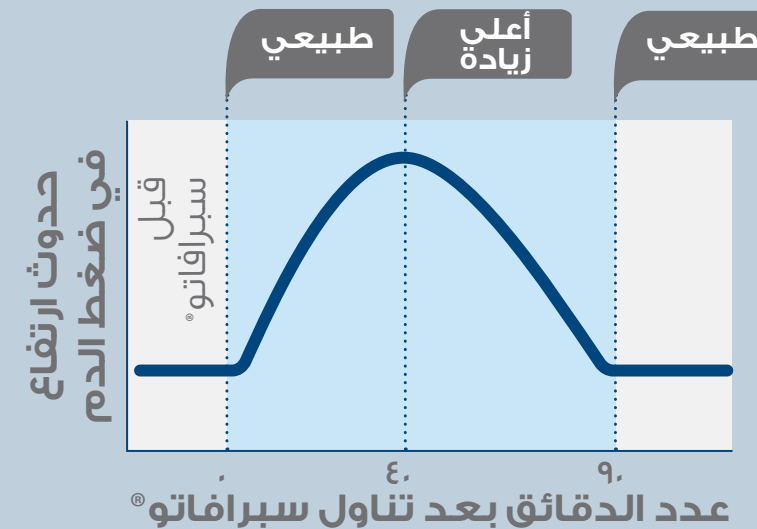
ارتفاع ضغط الدم يعني زيادة ضغط دمك أثناء دورته في جميع أنحاء جسمك



سجل أعلى ارتفاع في ضغط الدم بعد حوالي ٤٠ دقيقة من تناول جرعة من الدواء!

وبالنسبة لغالبية الأشخاص، عاد الضغط لمعدلاته بعد ٢-١ ساعة تقريباً.<sup>٢</sup>

وقد تمكن غالبية الذين تعرضوا لهذه الزيادة في الضغط من استكمال علاجهم باستخدام سبرافاتو®!



## ما مدى شيوع حدوث ارتفاع في ضغط الدم باستخدام سبرافاتو®؟

في التجارب الإكلينيكية، تعرض شخص من بين عشرة أشخاص لزيادة طفيفة في الضغط بعد تعاطي سبرافاتو®. ولم تستمر غالبية حالات ارتفاع ضغط الدم لفترة طويلة ولم تصنف على أنها حالات خطيرة.<sup>٢</sup>



من المهم التحدث مع أخصائي الرعاية الصحية الذي يتابع حالتك إذا كان لديك تاريخ مرضي لحالة صحية تؤثر على قلبك أو مخك أو أوعيتك الدموية، أو إذا كان لديك أي مخاوف قبل تناولك لعقار سبرافاتو®.



## ما الفئات المعرضة لارتفاع ضغط الدم؟

لا ينصح بتناول سبرافاتو® إذا كان ارتفاع ضغط الدم سيؤدي إلى خطر كبير على صحتك. ويشمل ذلك إذا كنت تعاني من حالة صحية معينة مثل:

تضخم وعائي (aneurysm) (يحدث عند وجود بقعة ضعيفة في جدار أحد الأوعية الدموية يظهر عندها توسع أو نتوء في الوعاء)

نزيف في المخ

في حالة التعرض لأزمة قلبية خلال الستة أسابيع السابقة.

## التعامل مع خطر ارتفاع ضغط الدم

سيقوم أخصائي الرعاية الصحية بفحص ضغط دمك قبل وبعد استخدام سبرافاتو®.

إذا كان ضغط دمك مرتفع قبل بدء العلاج باستخدام سبرافاتو®، يتعين على أخصائي الرعاية الصحية الذي يتابع حالتك أن يتحدث معك حول الخطوات التي عليك اتباعها لتخفيض ضغط دمك.

أخبر أخصائي الرعاية الصحية الذي يتابع حالتك على الفور إذا كنت تشعر بإعياء أو بألم في الصدر، أو ضيق في التنفس، أو صداع حاد مفاجئ، أو تغير في الرؤية، أو نوبات بعد استخدام سبرافاتو®.

أخبر أخصائي الرعاية الصحية الذي يتابع حالتك على الفور إذا كنت تشعر بإعياء أو بألم في الصدر، أو ضيق في التنفس، أو صداع حاد مفاجئ، أو تغير في الرؤية، أو نوبات بعد استخدام سبرافاتو®.

# خطر سوء استخدام الدواء

## ما المقصود بسوء استخدام الدواء؟

يحدث سوء استخدام الدواء عندما يستخدم أي شخص أي منتج أو مادة طبية لغرض آخر. ومن الشائع سوء استخدام دواء آخر (فيتامين)، المرتبط بدواء سبرافاتو®<sup>١٣</sup> ولذلك يتعين مراقبة الأشخاص الذين يتعاطون دواء سبرافاتو® تجنباً لاحتمالية حدوث سوء استخدام لهذا الدواء.

### سوء الاستخدام:

هو استخدام منتج أو مادة طبية للوصول إلى حالة من "الانتشاء".

### اتباع سلوك السعي وراء الدواء:

من خلال طلب تغيير في الجرعات، أو طلب المزيد من الدواء، أو محاولة الحصول على علب من العيادة.<sup>١٤</sup>

### إعطاء الدواء للغير:

من خلال إعطاء الأدوية التي تتناولها بوصفة طبية إلى شخص آخر لم توصف له هذه الأدوية.

## ما مدى شيوع سوء استخدام دواء سبرافاتو®؟

لا يوجد دليل يثبت اتباع سلوك السعي وراء الدواء، كما لا توجد حالات مؤكدة بإعطاء الدواء للغير في التجارب الإكلينيكية التي أجريت على سبرافاتو®<sup>١٥</sup>.

## ما هي الفئات المعرضة لخطر سوء استخدام الدواء؟

أنت معرض لخطر أكبر لسوء استخدام الدواء إذا كان لديك تاريخ مرضي لما يلي:<sup>١٦</sup>

اضطرابات عقلية



تأثر بعوامل بيئية مرهقة



الخضوع لعلاج دوائي للإدمان



تاريخ عائلي لسوء استخدام الأدوية والإدمان



قد يكون الأشخاص الذين لديهم تاريخ في سوء استخدام الأدوية أو الاعتماد عليها أكثر عرضة لخطر سوء استخدام دواء سبرافاتو®. لذلك يُرجى منك التحدث مع أخصائي الرعاية الصحية إذا تعرضت من قبل لمشكلات تتعلق بسوء استخدام الدواء، ويشمل ذلك الأدوية التي تصرف بوصفة طبية أو الممنوعات أو الكحوليات، أو إذا كانت لديك مخاوف بشأن سوء استخدام الدواء، أو إذا كان لديك تاريخ للاضطرابات التي تم توضيحها هنا.

## التعامل مع خطر سوء استخدام الدواء

يتعين على أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك أن يراقب أي علامات تدل على سوء استخدام دواء سبرافاتو®. وإذا اعتقد أنك في خطر، عليه أن يسألك عن طريقة استخدامك للدواء وأن يناقشك في أي مخاوف لديه.

إذا كان لديك تاريخ من اضطرابات استخدام أي مواد، وتشمل الكحوليات، يتعين على أخصائي الرعاية الصحية الذي يتابع حالتك أن يناقش هذا الأمر معك للتأكد من سلامة استخدامك لدواء سبرافاتو®.







فيما يلي بيان للطريقة التي سيفحصك بها أخصائي الرعاية الصحية لاكتشاف المخاطر التي قد تتعرض له<sup>1</sup> ودعمك قبل بدء العلاج بدواء سبرافاتو® وأثناء العلاج وبعد انتهائه.

#### مرحلة التحضير للعلاج بدواء سبرافاتو®

#### قبل جلسة علاجك

#### بعد جلسة علاجك

#### عند نهاية جلسة علاجك

- يشرح أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك المخاطر الممكنة في حالة تناول دواء سبرافاتو® ويوضح لك كيفية تناول الدواء.
- أطلع أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك إذا كنت تعاني من اضطرابات صحية سابقة أو إذا كنت تتعاطى أي أدوية قد تؤثر على تناولك لدواء سبرافاتو®.
- لا تتناول الطعام لمدة ساعتين، ولا تستخدم أي بخاخ للأنف لمدة ساعة، ولا تشرب لمدة دقيقة قبل تناول دواء سبرافاتو®.
- لن تتمكن من القيادة في يوم العلاج بدواء سبرافاتو®. إن اعلمك أخصائي الرعاية الصحية بإمكانية مغادرتك للعيادة أو المستشفى بعد العلاج بدواء سبرافاتو®، يُرجى أن ترتب العودة لمنزلك بالمواصلات العامة، أو بسيارة أجرة، أو رتب مع شخص آخر ليتولى توصيلك إلى المنزل.

- على أخصائي الرعاية الصحية أن يتأكد أنك متواجد في بيئة هادئة
- يتعين فحص ضغط دمك للتأكد من سلامة تعاطيك لدواء سبرافاتو®.
- سيطلعك أخصائي الرعاية الصحية على كيفية استخدام بخاخ الأنف سبرافاتو®.

- سوف تتمكن من الاسترخاء في مقعد مريح أو على سرير
- سترش بخاخ الدواء بنفسك داخل فتحة الأنف
- سيراقب أخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك لملاحظة أي علامات لحدوث أي آثار جانبية
- بادر بإطلاع أخصائي الرعاية الصحية إذا كنت تشعر بأي إعياء
- يتعين فحص ضغط دمك دورياً

- يفحص أخصائي الرعاية الصحية ما تشعر به ويوافق على أنك مستعد للمغادرة.
- يمكن لأخصائي الرعاية الصحية المتابع لحالتك أن يقيس ضغط دمك قبل مغادرتك
- قد يجعلك دواء سبرافاتو® تشعر بالنعاس أو الدوار والتي قد تؤثر تأثيراً مؤقتاً على قدرتك على التركيز. ولذلك، تجنب قيادة السيارة أو استخدام أي آلات أخرى أو القيام بأي عمل يتطلب منك اليقظة التامة وانتظر لليوم التالي بعد أن تحصل على قسط كاف من النوم

## ملاحظات

يمكنك استخدام هذه الصفحات لتدوين أي أسئلة لديك عن دواء سبرافاتو®، وأي نصيحة قدمها لك أخصائي الرعاية الصحية.

**Janssen scientific office :**

**Address:** Building 44, North Teseen street, 5th settlement, New Cairo, P.O Box 11835, Cairo, Egypt

**Telephone:** +2 21291100 **Mobile :** +2 01000629760

**Email:** [HYPERLINK "mailto:JACEG-PV@its.jnj.com"](mailto:HYPERLINK%20mailto:JACEG-PV@its.jnj.com) JACEG-PV@its.jnj.com

**Egyptian Pharmaceutical Vigilance Center (EPVC) - Egyptian Drug Authority (EDA)**

**Address:** 21 Abd El Aziz Al Souad Street, El Manial ,Cairo, Egypt, And PO Box: 11451

**Telephone:** (+2)02 25354100, Extension:1303

**Fax:** +202 23610497

**Email:** [HYPERLINK "mailto:pv.report@edaegypt.gov.eg"](mailto:pv.report@edaegypt.gov.eg) pv.report@edaegypt.gov.eg

**Online E-reporting:** <https://sites.google.com/view/epvc-reporting/home>

## References

1. Janssen Cilag International NV. Spravato® (esketamine) Summary of Product Characteristics. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10977/smpc>. Date of approval: 18 December 2019. Accessed January 2021.
2. Popova V, et al. Am J Psychiatry 2019; 176:428–438.
3. Williamson D, et al. Poster 236. Psych Congress 2018. Orlando, USA. 25–28 October 2018.
4. Wajs E, et al. J Clin Psychiatry 2020; 81:19m12891.
5. Maaranen P, et al. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39:387–394.
6. Bremner JD, et al. J Trauma Stress 1998; 11:125–136.
7. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82799.
8. 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-sedationanalgesia>. Accessed January 2021.
9. Janssen. Esketamine FDA advisory committee presentation 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf> Accessed January 2021.
10. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-76613.
11. Fua S, et al. Poster presented at the American Psychiatric Nurses Association (APNA) 34th Annual Conference, Virtual Meeting; September 30–October 04, 2020. PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf. Accessed January 2021.
12. Doherty T, et al. CNS Drugs 2020; 34:229–310.
13. Liu Y, et al. Brain Res Bull 2016; 126:68–73.
14. CASAColumbia. Addiction Medicine: Closing the Gap Between Science and Practice. June 2012. Available from: <https://www.centeronaddiction.org/addiction-research/reports/addiction-medicine-closing-gap-between-science-and-practice>. Accessed January 2021.

[illegible]



# Readiness-to-leave checklist for healthcare professionals

**At each treatment session, patients should be supervised during and after Spravato® (esketamine) nasal spray administration by a healthcare professional until they are stable, based on clinical judgement**

The treating physician is responsible for deciding whether the patient is ready to leave based on this checklist and their clinical judgement.

## Clinical assessments

1. **Transient dissociative states and perception disorders (dissociation):** Have you confirmed that the patient does not have signs of dissociation or perceptual changes that might impair their functioning? ☐
2. **Disturbances in consciousness (sedation):** Have you confirmed that the patient is fully awake and responding to stimuli (i.e. not experiencing sedation)? ☐
3. **Blood pressure increased:** Are the patient's blood pressure values at acceptable levels? ☐
4. **Other adverse events:** Have any other adverse events resolved? ☐

## The patient

5. Have you advised the patient that they should not drive or operate machinery until the next day following a restful sleep? ☐
6. Has the patient planned to travel home by public transport or arranged for someone else to drive them home? ☐

## Readiness-to-leave

7. Do you, the treating physician, believe the patient is ready to leave the healthcare facility based on your clinical judgement? ☐



**WARNING: Instruct patients not to engage in potentially hazardous activities, such as driving a motor vehicle or operating machinery, until the day after Spravato® administration following restful sleep.**

# What to do in an emergency

