

Brošura za zdravstvene radnike mjere minimizacije rizika u bolesnika liječenih lijekom Spravato (esketamin) sprej za nos

Ova brošura predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Spravato u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod poveznicom Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.



Sadržaj

Uvod	3
Što je Spravato?	4
Kako Spravato djeluje?	6
Kako se Spravato primjenjuje?	7
Zahtjevi koje mora ispunjavati zdravstvena ustanova u kojoj se primjenjuje Spravato	8
Stanja koja zahtijevaju posebnu pozornost	8
Praćenje bolesnika prije i nakon primjene lijeka Spravato	8
Spremnost za odlazak	9
Prolazna disocijativna stanja i poremećaji percepcije	13
Što su prolazna disocijativna stanja i poremećaji percepcije (disocijacija)?	13
Koji dokazi upućuju na disocijaciju kod primjene lijeka Spravato?	14
Tko je izložen riziku od disocijacije?	16
Kako ocijeniti i zbrinuti disocijaciju	17
Poremećaji svijesti (sedacija)	21
Koji dokazi upućuju na poremećaje svijesti kod primjene lijeka Spravato?	21
Koji dokazi upućuju na sedaciju kod primjene lijeka Spravato?	22
Tko je izložen riziku od sedacije?	23
Kako ocijeniti i zbrinuti sedaciju	24
Povišenje krvnog tlaka	27
Koji dokazi upućuju na povišenje krvnog tlaka kod primjene lijeka Spravato?	27
Tko je izložen riziku od povišenja krvnog tlaka?	29
Kako ocijeniti i pratiti povišenje krvnog tlaka	30
Jesu li kod primjene lijeka Spravato opaženi i neki drugi kardiovaskularni događaji?	31
Zloupotreba lijeka	35
Koji dokazi upućuju na zlouporabu lijeka Spravato?	35
Kako minimizirati rizik od zlouporabe lijeka	35
Tko je izložen riziku od zlouporabe lijeka?	36
Lokalne smjernice za propisivanje lijeka	39
Kako prijaviti nuspojave	39
Raspored provedbe mjera minimizacije rizika	40
Reference	42

Uvod

Prije propisivanja lijeka Spravato (esketamina u spreju za nos) pažljivo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

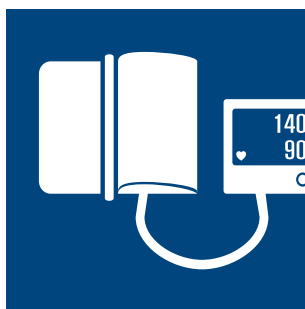
Ovaj vodič zdravstvenim radnicima pruža informacije o četiri utvrđena rizika koja se mogu javiti nakon primjene lijeka Spravato: prolaznim disocijativnim stanjima i poremećajima percepcije (disocijaciji), poremećajima svijesti (sedaciji), povišenju krvnog tlaka i zlouporabi lijeka. U ovom se vodiču opisuju navedeni rizici i objašnjava kako ih minimizirati i zbrinuti.



Prolazna disocijativna stanja i poremećaji percepcije



Poremećaji svijesti



Povišenje krvnog tlaka



Zlouporaba lijeka

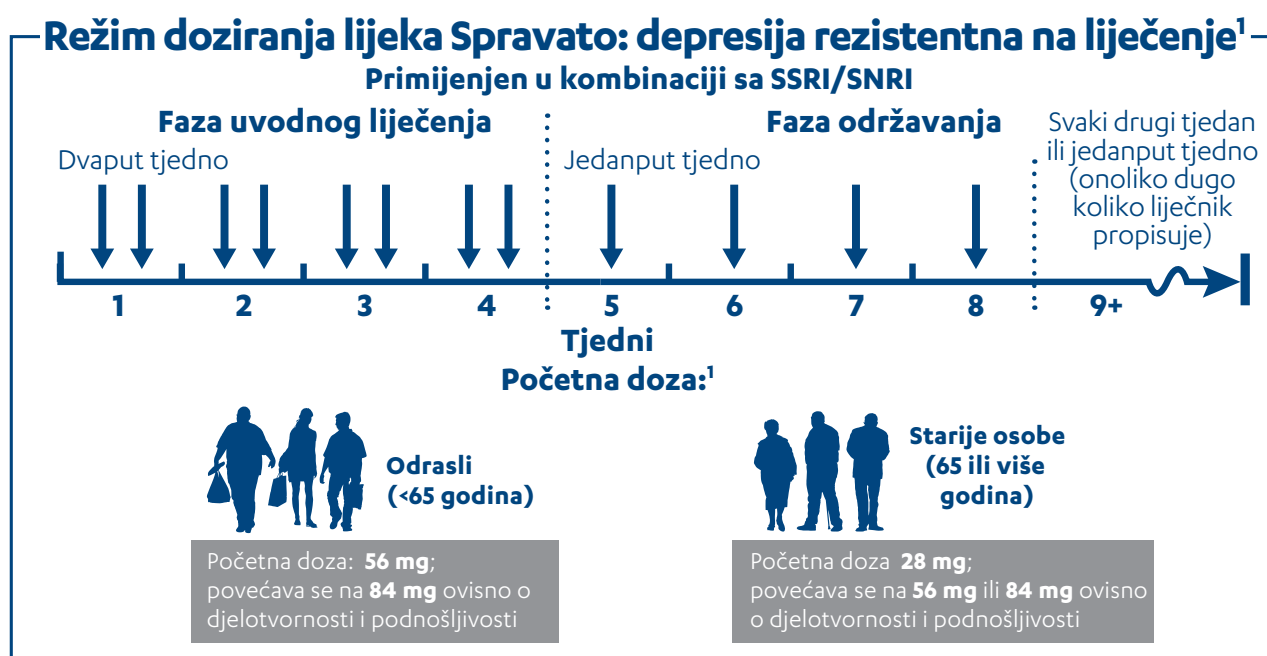
Uputite bolesnike, njihove negovatelje i članove uže obitelji da pročitaju priloženi vodič za bolesnike kako bi bolje razumjeli moguće rizike kod primjene lijeka Spravato.

Što je Spravato?

Spravato za bolesnike s depresijom rezistentnom na liječenje

Indikacija: Spravato je u kombinaciji sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) indiciran za odrasle osobe s velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na liječenje koje nisu odgovorile na najmanje dvije različite terapije antidepresivima tijekom trenutne umjerene do teške depresivne epizode.¹

Pokazalo se da Spravato brzo ublažava simptome depresije, uz učinak održan tijekom godinu dana.¹

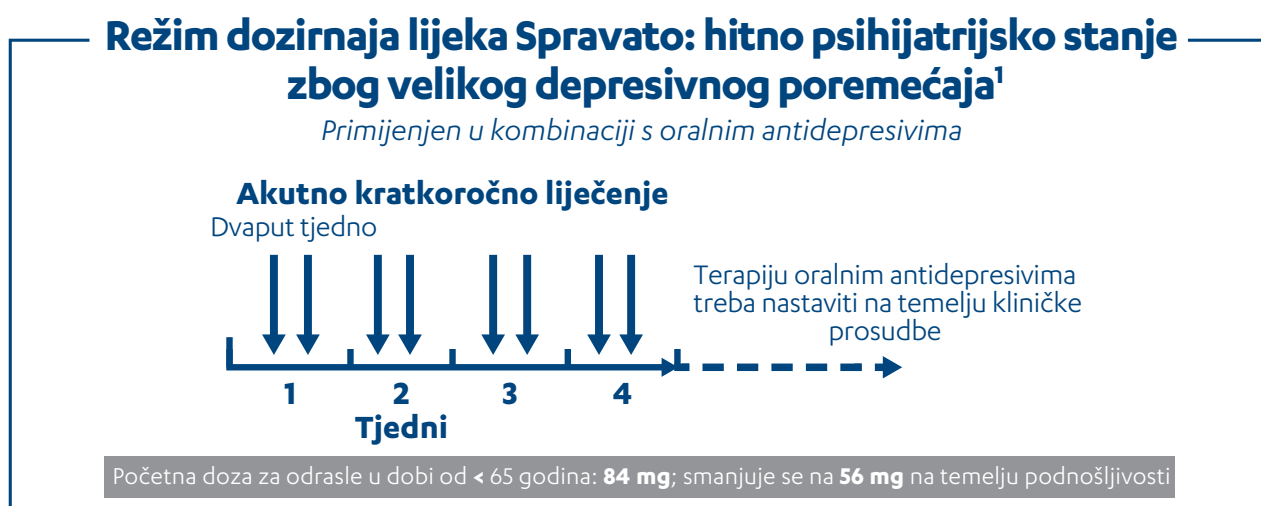


Spravato za akutno kratkoročno liječenje hitnog psihijatrijskog stanja zbog velikog depresivnog poremećaja

Indikacija: Spravato, primijenjen u kombinaciji s oralnim antidepresivima, indiciran je za akutno kratkoročno liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom epizodom velikog depresivnog poremećaja s ciljem brzog ublažavanja simptoma depresije koji, na temelju kliničke prosudbe, predstavljaju hitno psihijatrijsko stanje (vidjeti dio 5.1 Sažetka opisa svojstava lijeka za opis populacija uključenih u ispitivanje).¹

Ne treba očekivati da će Spravato specifično ublažiti suicidalne ideje ili ponašanja niti da će spriječiti samoubojstvo.

Primjena lijeka Spravato ne isključuje potrebu za hospitalizacijom ako je ona klinički opravdana, čak i ako bolesnici osjećaju poboljšanje nakon početne doze lijeka Spravato. Liječenje lijekom Spravato uvijek treba biti dio sveobuhvatnog plana kliničke skrbi.



Spravato se nije ispitivao u starijih bolesnika (u dobi od 65 ili više godina) s umjerenom do teškom epizodom velikog depresivnog poremećaja u hitnom psihijatrijskom stanju.¹

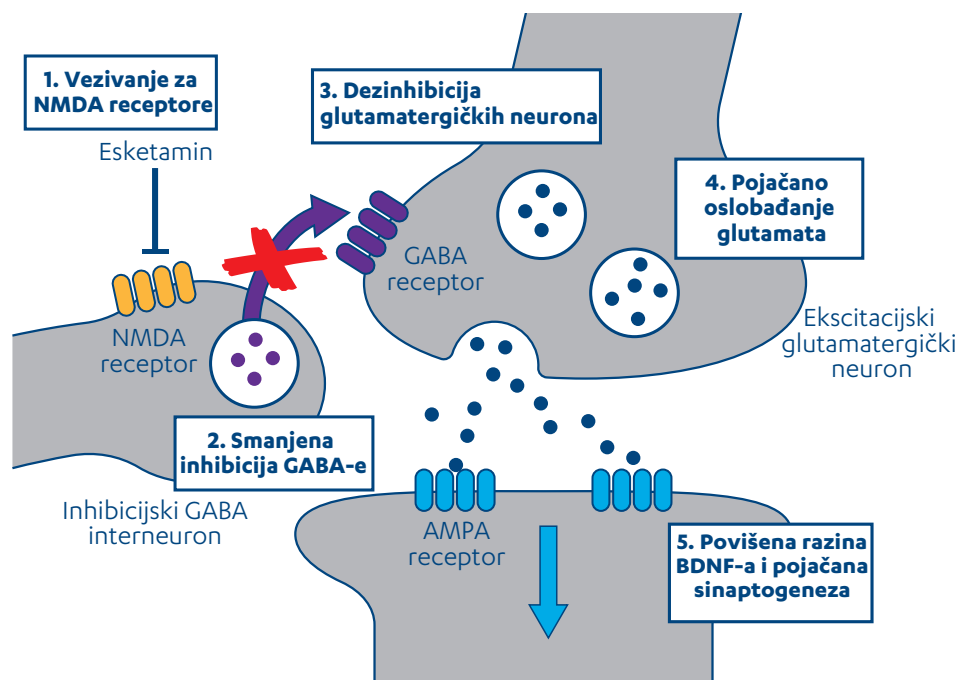
Kako Spravato djeluje?

Esketamin je S-enantiomer racemičnog ketamina. Radi se o neselektivnom, nekompetitivnom antagonistu N-metil-D-aspartatnog (NMDA) receptora, koji je ionotropni glutamatni receptor (Slika 1).^{1,2} Esketamin ima približno četverostruko veći afinitet za NMDA receptor nego arketamin (*R*-ketamin, koji je *R*-entaniomer ketamina).³

Antagonističkim učinkom na NMDA receptor, esketamin privremeno pojačava oslobađanje glutamata i tako dovodi do pojačane stimulacije receptora α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline (AMPA), a potom i pojačane neurotrofne signalizacije, što može pridonijeti obnavljanju sinaptičke funkcije u onim dijelovima mozga koji sudjeluju u regulaciji raspoloženja i emocionalnog ponašanja. Obnavljanje dopaminergičkog neuroprijenosa u dijelovima mozga odgovornima za osjećaj nagrade i motivacije te smanjena stimulacija dijelova mozga odgovornih za anhedoniju mogu pridonijeti brzom odgovoru na liječenje.¹

S obzirom na njegov mehanizam djelovanja, Spravato je povezan s određenim nuspojavama, uključujući četiri utvrđena rizika koja se opisuju u ovoj knjižici: prolazna disocijativna stanja i poremećaje percepcije (disocijaciju), poremećaje svijesti (sedaciju), povišenje krvnog tlaka i zlouporabu lijeka.¹

Slika 1



Kako se Spravato primjenjuje?

Spravato je namijenjen za bolesnikovu samostalnu primjenu pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika.¹ Tijekom primjene lijeka Spravato bolesnici trebaju biti u sjedećem položaju s glavom zabačenom pod kutom od približno 45 stupnjeva.¹ Za cjelovite informacije pogledajte vodič za doziranje i primjenu ili sažetak opisa svojstava lijeka.

Odluku o propisivanju lijeka Spravato treba donijeti psihijatar. Nakon primjene doze bolesnika treba nadzirati zdravstveni radnik s iskustvom u praćenju krvnog tlaka.¹

Nakon primjene lijeka Spravato mogu se javiti mučnina i povraćanje. Stoga bolesnicima treba savjetovati da ne jedu 2 sata prije primjene i da ne piju tekućinu 30 minuta prije primjene lijeka. Bolesnicima treba reći i da ne primjenjuju nazalne kortikosteroide ili dekongestive sat vremena prije primjene lijeka Spravato.¹



Jedan sprej za nos sadrži 28 mg esketamina

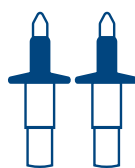
Jedan sprej za nos primjenjuje se u 2 potiska (po 1 potisak u svaku nosnicu)¹

28 mg



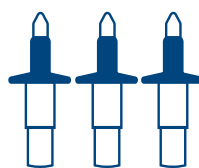
Jedan sprej

56 mg



Dva spreja

84 mg



Tri spreja

5 min pauze



između primjene dva spreja¹

Zahtjevi koje mora ispunjavati zdravstvena ustanova u kojoj se primjenjuje Spravato

- Dostupnost opreme za praćenje krvnog tlaka u ustanovi u kojoj se primjenjuje lijek.
- Pri liječenju bolesnika s klinički značajnim ili nestabilnim kardiovaskularnim ili respiratornim stanjima na raspolaganju trebaju biti odgovarajuća oprema za oživljavanje i zdravstveni radnici obučeni za kardiopulmonalnu reanimaciju.¹

Stanja koja zahtijevaju posebnu pozornost

- U bolesnika s klinički značajnim ili nestabilnim kardiovaskularnim ili respiratornim stanjima liječenje lijekom Spravato® smije se uvesti samo ako korist nadmašuje rizik. Primjeri stanja koja treba razmotriti uključuju, ali nisu ograničena na:¹
 - značajnu plućnu insuficijenciju, uključujući kroničnu opstruktivnu plućnu bolest
 - apneju u snu uz morbidnu pretilost (ITM \geq 35)
 - nekontrolirane bradiaritmije ili tahiaritmije koje uzrokuju hemodinamičku nestabilnost
 - infarkt miokarda u anamnezi. Ti bolesnici moraju biti klinički stabilni i bez srčanih simptoma prije primjene lijeka.
 - hemodinamički značajnu bolest srčanih zalistaka ili zatajenje srca (NYHA stupnja III-IV).
- Poznato je da je rizik od suicidalnih misli ili pokušaja samoubojstva veći u bolesnika koji u anamnezi imaju suicidalne događaje ili u kojih su prije početka liječenja u značajnoj mjeri bile prisutne suicidalne ideje pa te bolesnike treba pažljivo nadzirati tijekom liječenja.¹

Praćenje bolesnika prije i nakon primjene lijeka Spravato

Prije primjene

- Razgovarajte s bolesnikom o mogućim nuspojavama, no umirite ga i recite mu da bi se simptomi trebali relativno brzo ublažiti
- Izmjerite bolesnikov krvni tlak i uvjerite se da je on unutar sigurnog raspona za primjenu lijeka Spravato:¹
 - <140/90 mmHg za bolesnike u dobi od < 65 godina
 - <150/90 mmHg za bolesnike u dobi od \geq 65 godina

Ako je bolesnikov krvni tlak povišen, napravite pauzu pa ponovite mjerenje.

- Potvrdite da bolesnik nije:¹
 - jeo unutar protekla 2 sata
 - primijenio nazalne kortikosteroide ili dekonjestive unutar proteklih sat vremena
 - pio tekućinu unutar proteklih 30 minuta
- Prije donošenja odluke o uvođenju lijeka Spravato razmotrite korist i rizik liječenja za pojedinog bolesnika.

Nakon primjene

Nakon primjene lijeka Spravato pri svakom terapijskom tretmanu bolesnika treba nadzirati zdravstveni radnik s iskustvom u praćenju krvnog tlaka.

- Izmjerite bolesnikov krvni tlak približno 40 minuta nakon primjene pune doze lijeka Spravato (nakon primjene posljednjeg spreja za nos), a zatim sukladno kliničkoj potrebi.¹
 - Ako je bolesnikov krvni tlak povišen, nastavite ga redovito mjeriti sve dok se ne vrati na prihvatljivu razinu.
- Pažljivo nadzirite bolesnika kako biste utvrdili pokazuje li znakove disocijacije, sedacije i respiratorne depresije ili bilo kojih drugih nuspojava.¹ U kliničkim je ispitivanjima većina nuspojava bila prolazna te se povukla unutar 1,5 sati nakon primjene doze.⁴
- Bolesnike s klinički značajnim ili nestabilnim kardiovaskularnim ili respiratornim stanjima potrebno je pažljivo nadzirati.¹
- Najčešće opažene nuspojave u bolesnika koji su primali Spravato bile su omaglica (31%), disocijacija (27%), mučnina (27%), glavobolja (23%), somnolencija (18%), disgeuzija (18%), vrtoglavica (16%), hipoestezija (11%), povraćanje (11%) i povišen krvni tlak (10%).¹
- Starije odrasle osobe (≥ 65 godina) treba pažljivo nadzirati zbog mogućeg povećanog rizika od pada kada se ponovno počnu kretati nakon primjene lijeka.¹

Kraj razdoblja promatranja

- U kliničkom ispitivanju faze 3 kod depresije rezistentne na liječenje, 93,2% bolesnika bilo je spremno za odlazak iz zdravstvene ustanove unutar 1,5 sati nakon primjene lijeka Spravato, dok su unutar 3 sata nakon primjene svi bolesnici bili spremni za odlazak.⁴
- Zbog moguće sedacije, disocijacije i povišenja krvnog tlaka, zdravstveni radnik mora nadzirati bolesnike sve dok ne ocijeni da su klinički stabilni.¹
- Odluku o tome kada je bolesnik klinički stabilan treba donijeti nadležni liječnik uz pomoć kontrolnog popisa za zdravstvene radnike koji je priložen ovom vodiču.



Upravljanje vozilima ili strojevima zahtijeva potpunu mentalnu budnost i motoričku koordinaciju. Ako bolesnici nisu hospitalizirani, recite im da nakon primjene lijeka Spravato ne upravljaju vozilima ni strojevima sve do sljedećeg dana, nakon što se dobro naspavaju.

Prolazna disocijativna stanja
i poremećaji percepcije

Poremećaji svijesti
(sedacija)

Povišenje krvnog tlaka

Zlouporaba lijekova

Lokalne smjernice za
propisivanje lijekova



► Prolazna disocijativna stanja i poremećaji percepcije

Što su prolazna disocijativna stanja i poremećaji percepcije (disocijacija)?

Disocijacija je pojam koji opisuje niz različitih iskustava.* Može uključivati prolazan poremećaj percepcije vremena i prostora, promjenu percepcije osjetilnih, vidnih ili slušnih doživljaja (primjerice zvukovi se doimaju glasnijima, a boje svjetlijima) ili subjektivan osjećaj nepovezanosti s okolinom ili vlastitim tijelom.

Neke su osobe ovo iskustvo opisale kao osjećaj da stvari promatraju izvan vlastita tijela. Disocijacija nije psihotično stanje. Neke su je osobe opisale kao pozitivno, a neke kao negativno iskustvo, no u kliničkim je ispitivanjima disocijacija bila prolazna i njezin se intenzitet obično smanjivao nakon opetovane primjene doza lijeka Spravato.¹



Poremećaji svijesti
(sedacija)

Povišenje krvnog tlaka

Zloupotreba lijeka

Lokalne smjernice za
propisivanje lijeka

*Uključujući amneziju, depersonalizaciju, derealizaciju i poremećaj identiteta.⁸

Koji dokazi upućuju na disocijaciju kod primjene lijeka Spravato?

- Prema podacima o prijavljenim nuspojavama, 27% bolesnika doživjelo je disocijaciju nakon primjene lijeka Spravato u kliničkim ispitivanjima faze 3 (Slika 2A).¹
- Većina nuspojava povezanih s disocijacijom prijavljena je kao nuspojava blage ili umjerene težine, dok je < 4% događaja u svim ispitivanjima faze 3 prijavljeno kao teška nuspojava.¹
- U dugoročnom kliničkom ispitivanju kod depresije rezistentne na liječenje < 1% bolesnika doživjelo je toliko tešku disocijaciju da su prekinuli liječenje lijekom Spravato.⁵
- Simptomi disocijacije u pravilu su se povlačili unutar 1,5 sati nakon primjene doze (Slika 2B), a njihova se težina obično smanjivala s vremenom uz nastavak liječenja.¹

U svim ispitivanjima lijeka Spravato faze 3, 11 bolesnika primilo je terapiju za disocijaciju. Nisu se primjenjivali lijekovi specifično namijenjeni za liječenje disocijacije, već oni za agitaciju ili anksioznost.^{6,7}

U kliničkim ispitivanjima faze 3 disocijacija se ocjenjivala i na temelju rezultata na ljestvici za kliničku ocjenu disocijativnih stanja (engl. *Clinician- Administered Dissociative States Scale*, CADSS) score⁸ koja se koristila za ocjenu težine i vremenskog tijeka disocijativnih iskustava.

- Težina disocijacije, mjerena CADSS rezultatom, obično se smanjivala s vremenom uz nastavak liječenja lijekom Spravato (Slika 2C).⁹
- U kliničkom ispitivanju primjene fiksne doze lijeka kod depresije rezistentne na liječenje udio ispitanika kod kojih je zabilježena povećana stopa disocijativnih simptoma bio je nešto veći u skupini koja je primala dozu od 84 mg nego u onoj koja je primala dozu od 56 mg.¹⁰

Post hoc analiza* pokazala je da se u bolesnika koji su doživjeli disocijaciju u 1. tjednu liječenja ona često ponovno javljala i u 2. – 4. tjednu. S druge strane, ako bolesnik nije doživio disocijaciju u 1. tjednu, ona se obično nije javljala ni u 2. – 4. tjednu.¹¹

Druga *post hoc* analiza pokazala je da su promjene tjelesnih osjeta, opće promjene percepcije i opći osjećaj nepovezanosti sa samim sobom (depersonalizacija) bile najčešće stavke sa CADSS ljestvice prisutne u bolesnika kod kojih su kliničari prijavili štetne događaje disocijacije.¹²

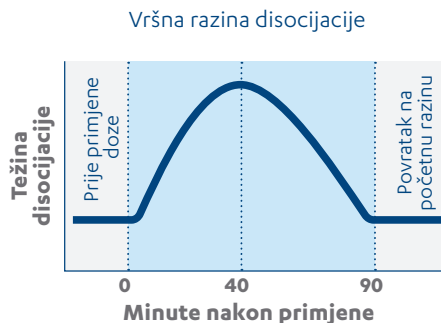
*Podaci iz kliničkih ispitivanja TRANSFORM-1 i TRANSFORM-2 koja su uključivala bolesnike s depresijom rezistentnom na liječenje.

Slika 2

A. Bolesnici u kojih je prijavljena disocijacija¹

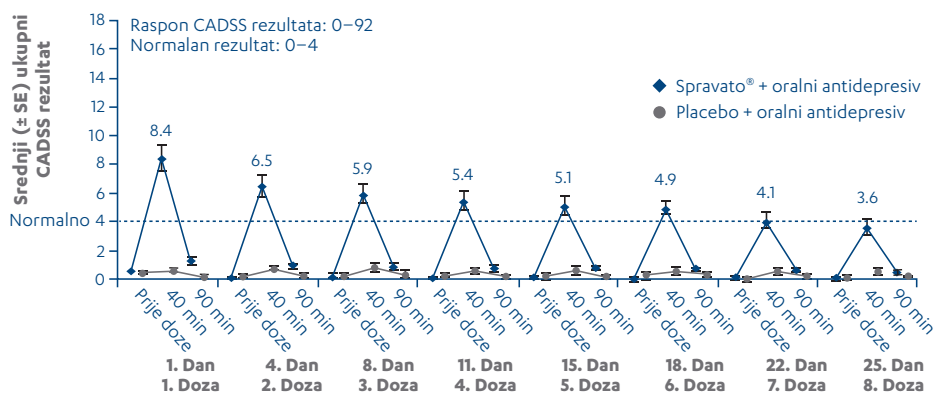


B. Disocijacija je obično bila prolazna⁴



C. Težina disocijacije smanjivala se s vremenom⁹

ISPITIVANJE TRANSFORM-2



Poremećaji svijesti (sedacija)

Povišenje krvnog tlaka

Zloupotreba lijeka

Lokalne smjernice za propisivanje lijeka



Tko je izložen riziku od disocijacije?

Važno je proučiti bolesnikovu anamnezu da bi se procijenio prethodni rizik od disocijacije

Disocijacija se češće javlja u osoba koje u anamnezi imaju:^{8,13}

- posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)
- traumu ili zlostavljanje u djetinjstvu
- poremećaj prehrane
- zlouporabu opojnih tvari (uključujući alkohol)
- aleksitimiju
- anksioznost i poremećaje raspoloženja
- suicidalnost

Kako ocijeniti i zbrinuti disocijaciju

Ne postoje specifične smjernice za zbrinjavanje disocijacije. Međutim, zdravstveni radnici koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima lijeka Spravato sljedeće su mjere ocijenili korisnima.

- Prije primjene
 - Upoznajte bolesnika s mogućnošću razvoja disocijacije, no umirite ga i recite mu da bi se simptomi trebali relativno brzo ublažiti i da to iskustvo može biti i pozitivno i negativno.
 - Osigurajte mirno, ugodno i sigurno okruženje za primjenu lijeka Spravato. Pritom bi bilo dobro da pokušate izbjeći izlaganje bolesnika jakoj svjetlosti ili prevelikom broju istodobnih podražaja.
 - Bilo bi dobro savjetovati bolesniku da se usredotoči na ugodne misli ili da sluša glazbu tijekom terapijskog tretmana.
- Nakon primjene
 - Utvrdite prisutnost disocijacije ako bolesnik prijavi simptome ili se ponaša na način koji ukazuje na disocijaciju.
 - Ponudite bolesniku podršku ili pomoć ako izrazi zabrinutost dok proživljava disocijaciju.
 - Premda u kliničkim ispitivanjima lijeka Spravato disocijacija u većini slučajeva nije zahtijevala farmakološku intervenciju,^{6,7} propisivanje benzodiazepina na temelju kliničke prosudbe može biti korisno za bolesnike u kojih je prisutna visoka razina anksioznosti.
 - U slučaju vizualnih disocijativnih iskustava, možda će biti korisno savjetovati bolesniku da ne zatvara oči.
 - Ako se u bolesnika ipak javi disocijacija, umirite ga i recite mu da bi se simptomi trebali relativno brzo ublažiti.
 - Promatrajte bolesnika sve dok prema kliničkoj prosudbi nije klinički stabilan.



Upravljanje vozilima ili strojevima zahtijeva potpunu mentalnu budnost i motoričku koordinaciju. Ako bolesnici nisu hospitalizirani, recite im da nakon primjene lijeka Spravato® ne upravljaju vozilima ni strojevima sve do sljedećeg dana, nakon što se dobro naspavaju.

Poremećaji svijesti
(sedacija)

Povišenje krvnog tlaka

Zlouporaba lijekova

Lokalne smjernice za
propisivanje lijekova



► Poremećaji svijesti (sedacija)

Koji dokazi upućuju na poremećaje svijesti kod primjene lijeka Spravato?

Poremećaji svijesti uključuju čitav niz prijavljenih simptoma – od sedacije, promijenjenog stanja svijesti, fluktuacije svijesti, smanjene razine svijesti i gubitka svijesti sve do letargije, somnolencije, sopora i stupora.¹⁴

- Prema podacima o prijavljenim nuspojavama, u kliničkim ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje 21,7% bolesnika doživjelo je poremećaje svijesti (pojam koji uključuje čitav niz simptoma*) nakon primjene lijeka Spravato; 94,8% tih događaja prijavljeno je kao nuspojava blage ili umjerene težine.¹⁴
- Pet bolesnika prekinulo je sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima[†] faze 3 kod depresije rezistentne na liječenje zbog poremećaja svijesti.^{‡,14}
- U kliničkim ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje sedacija se obično javljala ubrzo nakon primjene, a vršnu je razinu dosegala 30 – 45 minuta nakon primjene lijeka Spravato.¹⁵

*Definiranih sljedećim MedDRA pojmovima: sedacija, promijenjeno stanje svijesti, fluktuacija svijesti, smanjena razina svijesti, gubitak svijesti, letargija, somnolencija, sopor ili stupor.¹⁴

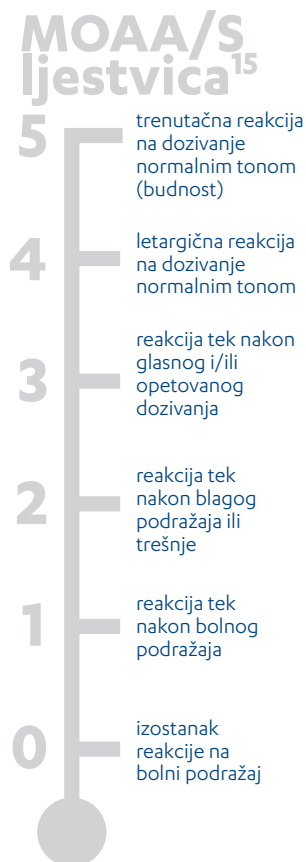
[†]Svi su slučajevi zabilježeni u ispitivanju SUSTAIN-2; u ispitivanjima TRANSFORM-1, -2 i -3 te SUSTAIN-1 nije bilo slučajeva prekida sudjelovanja zbog poremećaja svijesti.¹⁴

[‡]Definiranih sljedećim MedDRA pojmovima: sedacija, somnolencija ili smanjena razina svijesti.¹⁴

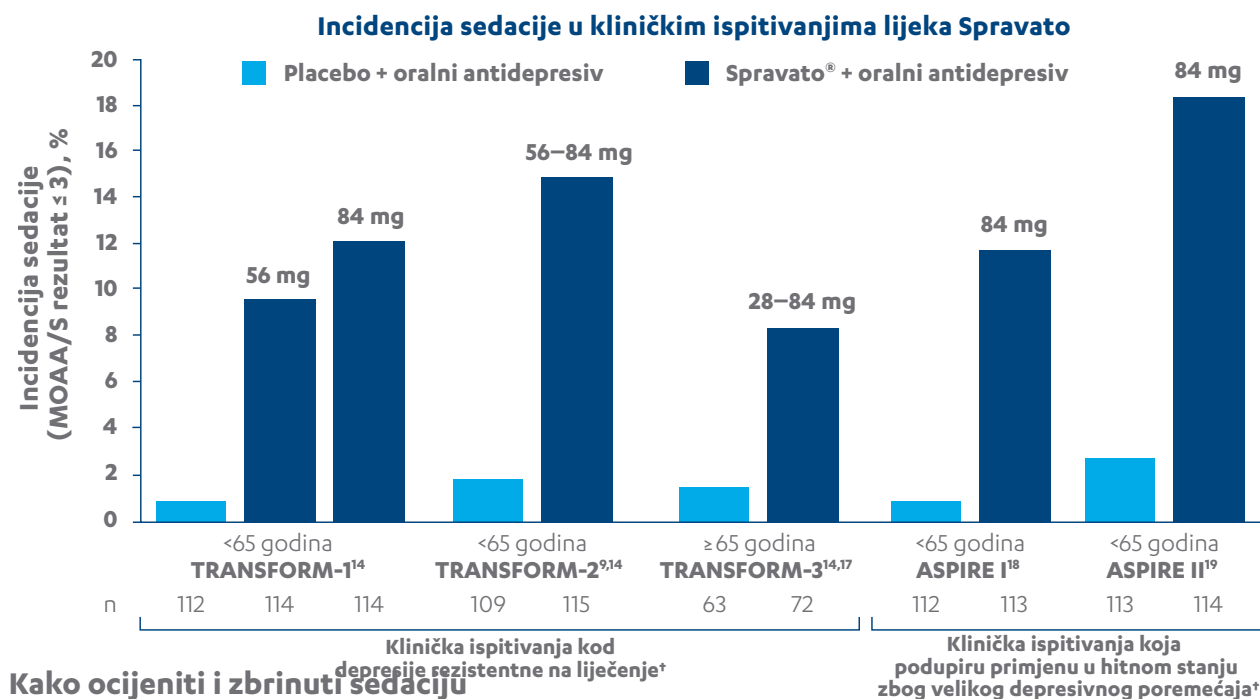
Koji dokazi upućuju na sedaciju kod primjene lijeka Spravato?

Sedacija uključuje čitav niz simptoma u rasponu od blage omamljenosti do gubitka svijesti ili anestezije.¹⁶ U kliničkim se ispitivanjima sedacija u načelu povukla unutar 1,5 sati nakon primjene doze. Svi slučajevi sedacije povukli su se spontano; hemodinamički parametri održali su se unutar normalnog raspona.

- Sedacija se detaljno ocjenjivala tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Spravato uporabom modificirane ljestvice za ocjenu budnosti i sedacije (engl. *Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation*, MOAA/S).¹⁵
 - Incidencija umjerene ili teže sedacije, koja se definirala kao MOAA/S rezultat ≤ 3 , iznosila je 8 – 18,4% u bolesnika liječenih lijekom Spravato te 0,9–2,7% u onih koji su primali placebo (Slika 3).^{14,17–19}
 - U ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje sedacija je uglavnom bila blaga (MOAA/S rezultat 4), a samo je 11 bolesnika liječenih lijekom Spravato doživjelo tešku sedaciju (MOAA/S rezultat 0 ili 1).¹⁵
 - U kliničkim ispitivanjima koja podupiru primjenu u indikaciji hitnog psihijatrijskog stanja zbog velikog depresivnog poremećaja zabilježen je samo jedan događaj duboke sedacije (MOAA/S rezultat ≤ 1) u bolesnika liječenih lijekom Spravato.⁷
 - Važan mehanizam u pozadini nekih netipičnih vrijednosti za sedaciju mogla bi biti istodobna primjena benzodiazepina.¹⁵
 - *Post hoc* analiza* podataka prikupljenih od bolesnika s depresijom rezistentnom na liječenje pokazala je da se u bolesnika koji su doživjeli somnolenciju (simptom sedacije) u 1. tjednu liječenja ona često ponovno javljala i u sljedećim tjednima. S druge strane, ako bolesnik nije doživio somnolenciju u 1. tjednu, ona se obično nije javljala ni u 2. - 4. tjednu.¹¹



Slika 3



*Iz ispitivanja TRANSFORM-1 i 2; *Klinička ispitivanja kod depresije rezistentne na liječenje i ona koja podupiru primjenu u hitnom stanju zbog velikog depresivnog poremećaja uključivala su različite populacije bolesnika. Stoga se podaci ne mogu izravno uspoređivati



Tko je izložen riziku od sedacije?

Što povećava rizik od sedacije?

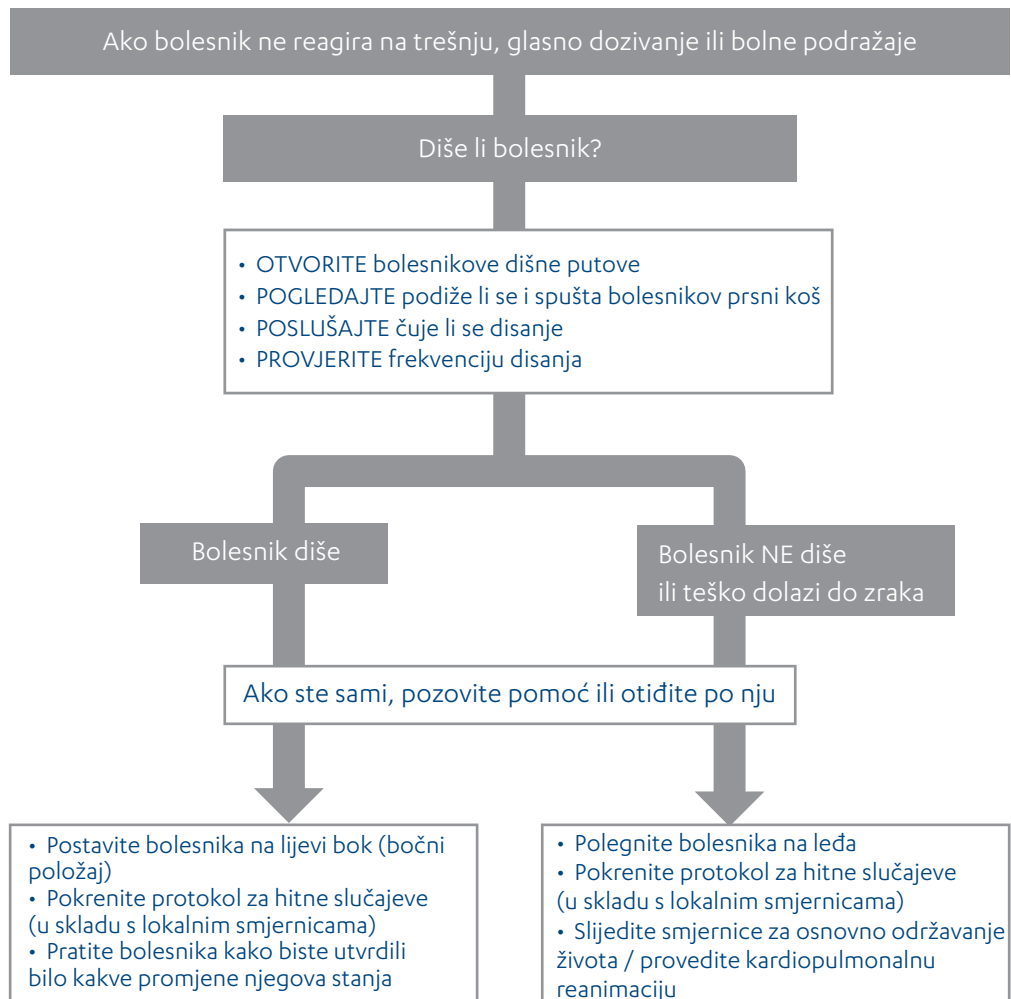
- Određeni depresori središnjeg živčanog sustava, poput benzodiazepina ili opioida, mogu pojačati sedaciju. Ako bolesnik uzima te lijekove, trebete ga pažljivo nadzirati zbog moguće sedacije nakon primjene lijeka Spravato.¹
- Alkohol također može pojačati sedaciju¹; stoga recite bolesnicima da izbjegavaju alkohol dan prije i dan nakon primjene lijeka Spravato.
- Bolesnici s određenim medicinskim stanjima mogu biti izloženi povećanom riziku od sedacije, pa ih je potrebno pažljivo ocijeniti prije uvođenja lijeka Spravato. Za više informacija pogledajte dio „Stanja koja zahtijevaju posebnu pozornost“ na 8. stranici.



Prije donošenja odluke o uvođenju lijeka Spravato razmotrite korist i rizik liječenja za pojedinog bolesnika.

- Prije primjene
 - Prije uvođenja lijeka Spravato provjerite koje druge lijekove bolesnik uzima i ocijenite korist i rizik liječenja za pojedinog bolesnika.
 - Osigurajte pažljiv nadzor nad bolesnikom ako neki od drugih lijekova koje uzima može povećati rizik od sedacije.
 - Upoznajte bolesnika s mogućnošću razvoja sedacije, no umirite ga i recite mu da bi se simptomi trebali relativno brzo ublažiti.
 - Osigurajte mirno i sigurno okruženje za primjenu lijeka Spravato.
- Nakon primjene
 - Nakon primjene lijeka Spravato zdravstveni radnik treba nadzirati bolesnika.
 - Radi utvrđivanja moguće sedacije potrebno je redovito ocjenjivati bolesnikovu reakciju na podražaje.
 - U slučaju gubitka svijesti, bolesnika treba pažljivo nadzirati zbog moguće respiratorne depresije i promjene hemodinamičkih parametara (za smjernice vidjeti Sliku 4).
 - Bolesnika treba promatrati sve dok on prema kliničkoj prosudbi ne bude spreman za odlazak.

Slika 4: Što učiniti u hitnom slučaju¹⁶



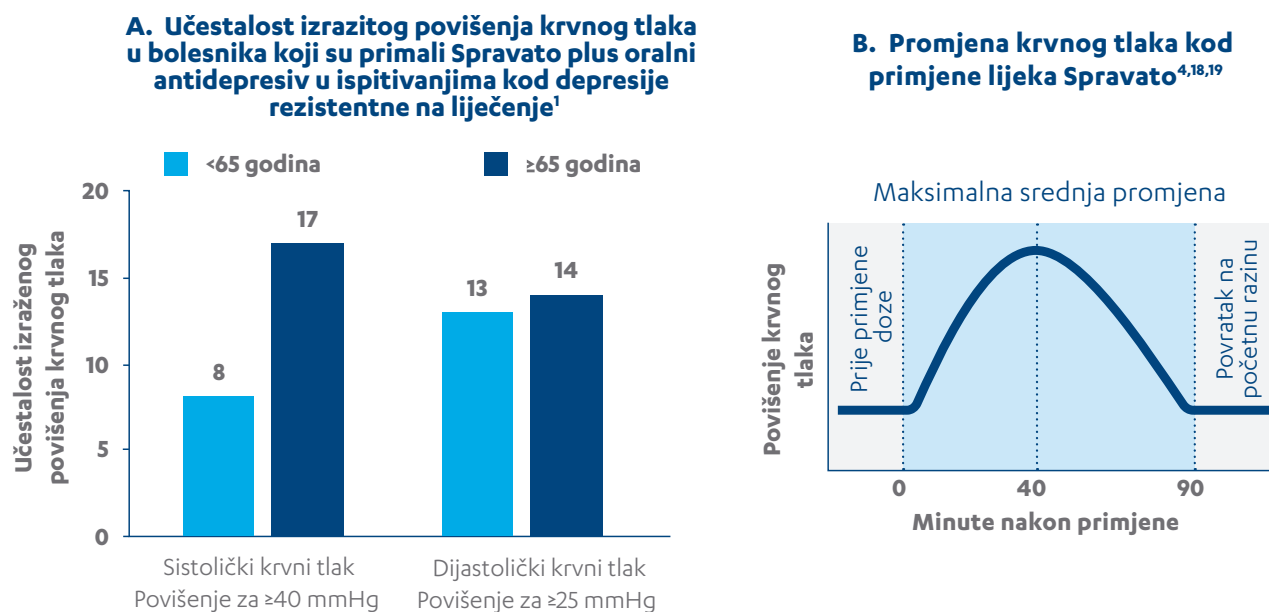


► Povišenje krvnog tlaka

Koji dokazi upućuju na povišenje krvnog tlaka kod primjene lijeka Spravato?

- Primjena lijeka Spravato može uzrokovati prolazno povišenje krvnog tlaka, koje traje približno 1 – 2 sata.¹
 - U kliničkim ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje učestalost izrazitih povišenja krvnog tlaka (povišenje sistoličkog krvnog tlaka za ≥ 40 mmHg, a dijastoličkog za ≥ 25 mmHg) bila je veća u starijih odraslih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) nego u mlađih bolesnika (Slika 5A).¹
 - U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje primali Spravato plus oralni antidepresiv incidencija povišenja sistoličkog krvnog tlaka (≥ 180 mmHg) iznosila je 3%, dok je incidencija povišenja dijastoličkog krvnog tlaka (≥ 110 mmHg) iznosila 4%.¹
 - U dugoročnom ispitivanju lijeka Spravato manje od 1% bolesnika prekinulo je liječenje zbog povišenja krvnog tlaka.⁶
 - U kliničkim ispitivanjima koja podupiru primjenu u indikaciji hitnog psihijatrijskog stanja zbog velikog depresivnog poremećaja sigurnosni profil lijeka Spravato bio je dosljedan onome u ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje.^{18,19}
- Slično kao i disocijacija, povišenje krvnog tlaka vršnu je razinu dosegalo približno 40 minuta nakon primjene lijeka te se u pravilu vraćalo na početne vrijednosti 1,5 sati nakon primjene doze u kliničkim ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje (Slika 5B).⁴ Isti je obrazac primijećen i u ispitivanjima koja podupiru primjenu u hitnom psihijatrijskom stanju zbog depresivnog poremećaja.^{18,19}
- Povišenja krvnog tlaka koja su se javila tijekom liječenja bila su prolazna te uglavnom blage do umjerene težine.²¹

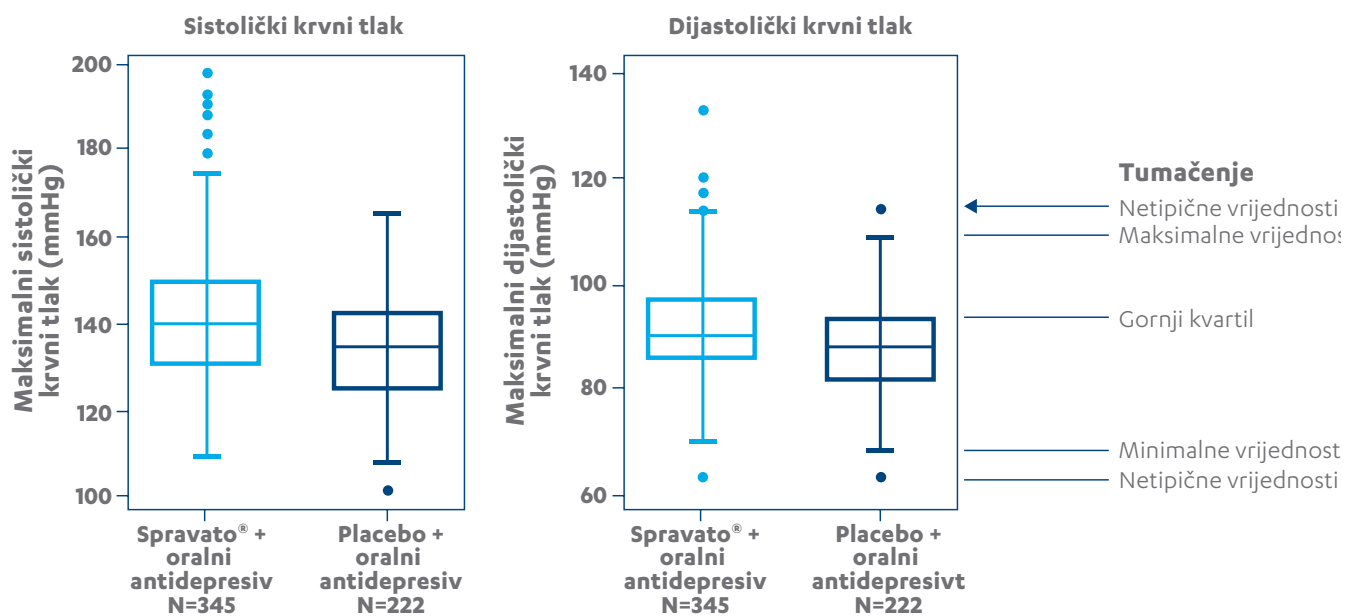
Slika 5



- U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje primali Spravato plus oralni antidepresiv povišenja krvnog tlaka tijekom vremena iznosila su:¹
 - Približno 7 – 9 mmHg za sistolički te 4 – 6 mmHg za dijastolički krvni tlak 40 minuta nakon primjene doze
 - Približno 2 – 5 mmHg za sistolički te 1 – 3 mmHg za dijastolički krvni tlak 1,5 sati nakon primjene doze
- Raspon maksimalnih izmjerenih vrijednosti krvnog tlaka u bolesnika s depresijom rezistentnom na liječenje u dobi od 18 do 64 godine koji su primali Spravato® prikazan je na Slici 6.²¹

Slika 6

Srednji maksimalni krvni tlak nakon primjene doze*²¹



*Objedinjeni rezultati iz faze uvodnog liječenja u 4-tjednim dvostruko slijepim ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje provedenima u bolesnika u dobi od 18 do 64 godine.



Tko je izložen riziku od povišenja krvnog tlaka ?

Kontraindikacije

- Spravato je kontraindiciran u bolesnika kod kojih povišenje krvnog ili intrakranijalnog tlaka predstavlja ozbiljan rizik,¹ uključujući:
 - bolesnike s aneurizmatском bolešću krvnih žila (uključujući intrakranijalne krvne žile, prsnu ili trbušnu aortu te periferne arterije)
 - bolesnike koji imaju intracerebralno krvarenje u anamnezi
 - bolesnike koji su nedavno (unutar 6 tjedana) imali kardiovaskularni događaj, uključujući infarkt miokarda

Važno je prikupiti sveobuhvatne anamnestičke podatke svakog bolesnika koji bi mogao primati Spravato kako bi se ocijenili korist i rizik liječenja za pojedinog bolesnika te rizik od povišenja krvnog tlaka.

- Bolesnici s određenim medicinskim stanjima mogu biti izloženi povećanom riziku od povišenja krvnog tlaka, pa ih je potrebno pažljivo ocijeniti prije uvođenja lijeka Spravato.¹ Za više informacija pogledajte dio „Stanja koja zahtijevaju posebnu pozornost“ na 8. stranici.
- Potrebno je pažljivo pratiti krvni tlak kod istodobne primjene esketamina i psihostimulansa (npr. amfetamina, metilfenidata, modafnila, armodafnila) ili drugih lijekova koji mogu povisiti krvni tlak (npr. derivata ksantina, ergometrina, hormona štitnjače, vazopresina ili inhibitora monoamino-oksidge kao što su tranilcipromin, selegilin ili fenelzin).¹

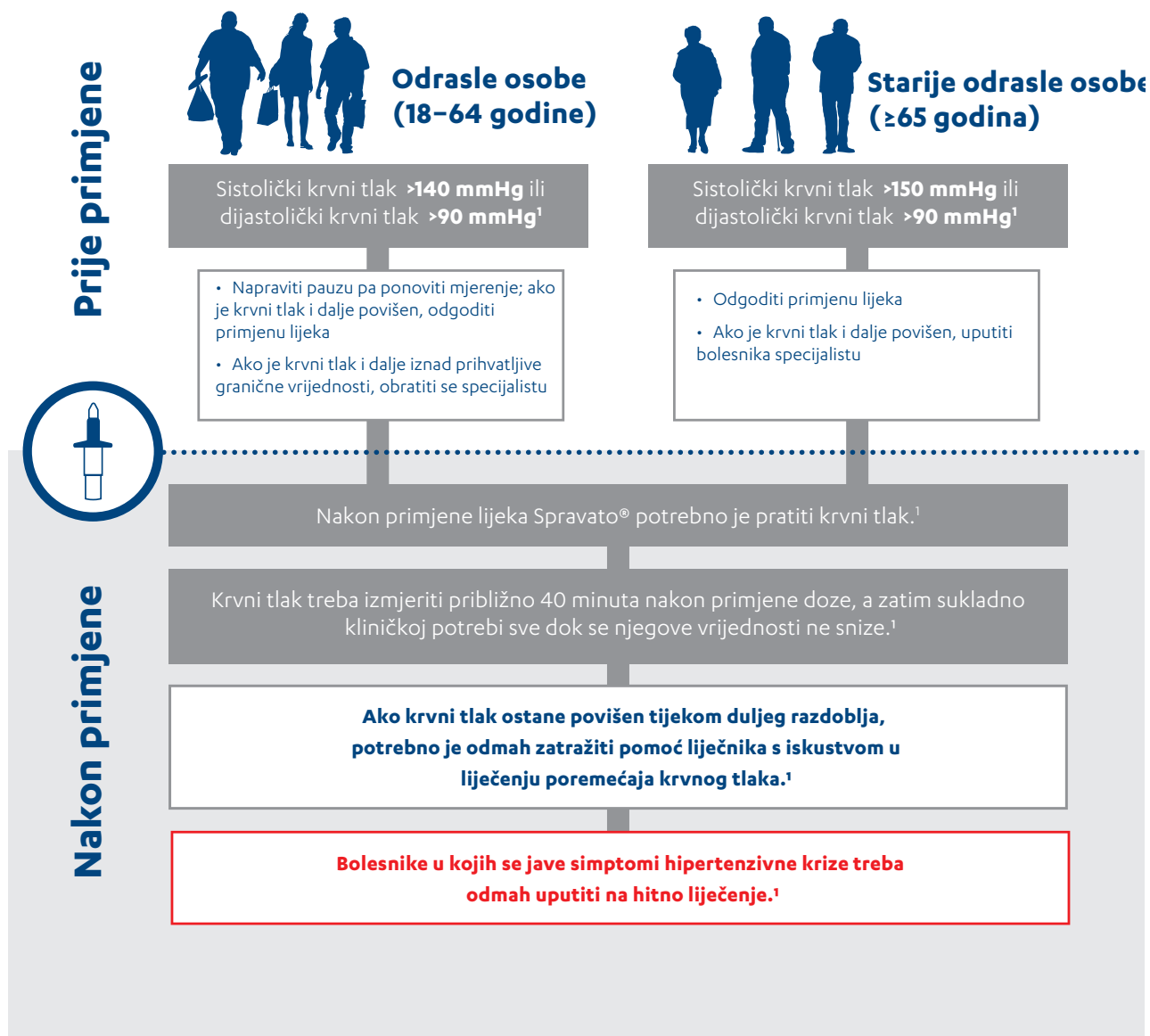
Kako ocijeniti i pratiti povišenje krvnog tlaka

- Prije primjene
 - Prije primjene lijeka Spravato potrebno je izmjeriti krvni tlak.
 - Ako je bolesnikov krvni tlak povišen (za smjernice vidjeti Sliku 7), izmjerite ga ponovno.
 - Ako je bolesnikov krvni tlak i dalje povišen, razmotrite uvođenje promjena u načinu života ili farmakološku intervenciju radi snižavanja krvnog tlaka prije početka liječenja lijekom Spravato.
 - Prije donošenja odluke o odgodi liječenja lijekom Spravato provjerite koje druge lijekove bolesnik uzima i ocijenite korist i rizik za pojedinog bolesnika.
- Nakon primjene
 - Krvni tlak treba izmjeriti približno 40 minuta nakon primjene lijeka.
 - U slučaju povišenog krvnog tlaka:
 - » Ponovno izmjerite krvni tlak (barem prije otpuštanja bolesnika) kako biste bili sigurni da se vratio na stabilnu i prihvatljivu razinu.
 - » Prema potrebi (npr. ako krvni tlak ostane povišen dulje od 90 minuta) razgovarajte sa specijalistom kako bi se razmotrila potreba za primjenom kratkodjelujućeg antihipertenziva uz nastavak praćenja sve dok se krvni tlak ne vrati na stabilnu i prihvatljivu razinu. Dodatne informacije o zbrinjavanju hipertenzije možete pronaći u smjernicama Europskog kardiološkog društva (www.escardio.org)
 - » Ako je bolesnikov krvni tlak i dalje povišen, potražite pomoć liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja krvnog tlaka.

Kako prepoznati epizodu hipertenzije

- Pratite bolesnika kako biste uočili moguće znakove epizode hipertenzije, koji mogu uključivati:²²
 - glavobolju
 - bol u prsnom košu
 - nedostatak zraka
 - vrtoglavicu
 - mučninu
- Bolesnike sa simptomima hipertenzivne krize uputite na hitno liječenje.

Slika 7. Praćenje i zbrinjavanje povišenja krvnog tlaka



Jesu li kod primjene lijeka Spravato opaženi i neki drugi kardiovaskularni događaji?

- Druge kardiovaskularne nuspojave nisu se smatrale klinički važnim utvrđenim rizicima.²¹
- U ispitivanjima faze 3 kod depresije rezistentne na liječenje nuspojave povezane s poremećajima srčane frekvencije nakon primjene lijeka Spravato zabilježene su kod malog udjela bolesnika (3%).²¹
- U programu kliničkog razvoja lijeka Spravato nisu opaženi klinički značajni učinci EKG parametre.²¹



Zloupotreba lijekā

Lokalne smjernice za
propisivanje lijekā



► Zloupotroba lijeka

Koji dokazi upućuju na zloupotrobu lijeka Spravato?

- Ketamin, koji je racemična smjesa arketamina i esketamina,¹ ima dobro poznat potencijal za rekreacijsku zloupotrobu.²⁴ Budući da Spravato sadrži esketamin, postoji mogućnost njegove zloupotrobe i prosljeđivanja drugim osobama u nedopuštene svrhe.¹
 - Međutim, tijekom kliničkih ispitivanja faze 3 kod depresije rezistentne na liječenje nije prijavljeno kompulzivno traženje lijeka (npr. zahtjevi za promjenom doze i/ili prosljeđivanje lijeka drugim osobama u nedopuštene svrhe).²⁴
 - U svakodnevnoj kliničkoj praksi rizik od zloupotrobe lijeka Spravato minimiziran je zahvaljujući primjeni pod nadzorom.¹
- U ispitivanju mogućnosti zloupotrobe lijeka provedenom u rekreacijskih korisnika više droga (n=41), uz jednokratne doze esketamina u spreju za nos (84 mg i 112 mg) i intravenski primijenjenog ketamina (0,5 mg/kg u obliku 40-minutne infuzije), koji se koristio kao pozitivna kontrola, zabilježeni su značajno veći rezultati na ljestvici kojom su ispitanici subjektivno ocjenjivali „koliko im se lijek sviđa“, kao i prema drugim mjerilima subjektivnih učinaka lijeka u odnosu na placebo.¹
 - Prema PWC-20* rezultatima, u kliničkim ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje nije bilo dokaza koji bi ukazivali na poseban sindrom ustezanja nakon prekida liječenja lijekom Spravato.²⁴
 - Podaci iz svih kliničkih ispitivanja lijeka Spravato kod depresije rezistentne na liječenje analizirali su se radi utvrđivanja nuspojava povezanih sa središnjim živčanim sustavom koje ukazuju na zloupotrobu lijeka. Najčešće nuspojave nakon primjene doze koje bi mogle biti povezane sa zloupotrebom lijeka bile su omaglica, somnolencija i disocijacija.²⁴
 - Simptomi su se uglavnom prijavljivali ubrzo nakon primjene lijeka Spravato i bili su prolazni i samoograničavajući te blagog ili umjerenog intenziteta.²⁴

Kako minimizirati rizik od zloupotrobe lijeka

- Mogućnost zloupotrobe, namjerne pogrešne uporabe i prosljeđivanja lijeka Spravato drugim osobama u nedopuštene svrhe minimizira se zahvaljujući primjeni pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika.¹
- Spravato se primjenjuje isključivo u zdravstvenoj ustanovi pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika; bolesnici ne smiju sami primjenjivati Spravato kod kuće.
 - U većini europskih zemalja Spravato je kontrolirani lijek za čiju opskrbu i nabavu postoje strogi zahtjevi.
 - Sprej za nos za jednokratnu uporabu sadrži minimalnu rezidualnu količinu lijeka nakon primjene i treba ga pažljivo zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.
- Spravato se primjenjuje u malim dozama i rijetko (28 – 84 mg dvaput tjedno u fazi najčešće primjene, uz postupno smanjenje učestalosti primjene na jedanput svaka dva tjedna).¹ Nasuprot tome, primjena nepropisanog ketamina može se kretati u rasponu od 10 – 250 mg među rekreacijskim korisnicima,²¹ pa sve do 4000 mg među osobama koje ga često zloupotrebljavaju.²⁶
- U dugoročnom kliničkom ispitivanju kod depresije rezistentne na liječenje 38% bolesnika koji su uzimali Spravato prešlo je s primjene jedanput tjedno na primjenu jedanput svaka 2 tjedna; na temelju rezultata za depresiju, neki su bolesnici (24%) nastavili primjenjivati lijek jedanput tjedno, dok je kod drugih (38%) učestalost primjene bila varijabilna.⁵
- U kliničkim ispitivanjima lijeka Spravato kod depresije rezistentne na liječenje nije prijavljeno da su bolesnici tražili povećanje doze ili učestalosti primjene (mogući rani pokazatelj kompulzivnog traženja lijeka).²⁴

*Kontrolni popis za liječničku ocjenu ustezanja, koji se sastoji od 20 stavaka (ocjenjivao se samo u kliničkim ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje zbog kratkog trajanja ispitivanja primjene u hitnom psihijatrijskom slučaju zbog velikog depresivnog poremećaja (samo 4 tjedna)



Tko je izložen riziku od zlouporabe lijeka?

- Kod svakog bolesnika treba prije propisivanja lijeka Spravato pažljivo ocijeniti rizik od zlouporabe ili namjerne pogrešne uporabe lijeka. Kod osoba koje u anamnezi imaju zlouporabu droga/lijekova ili ovisnost o drogama/lijekovima može postojati veći rizik od zlouporabe ili namjerne pogrešne uporabe lijeka Spravato.¹

Kako ocijeniti i pratiti znakove zlouporabe lijeka

- Bolesnike koji primaju Spravato treba kontinuirano pratiti tijekom liječenja zbog mogućeg razvoja stanja i ponašanja povezanih sa zlouporabom ili namjernom pogrešnom uporabom lijeka, uključujući kompulzivno traženje lijeka.
- Znakovi zlouporabe mogu uključivati: pokušaj prosljeđivanja lijeka drugim osobama u nedopuštene svrhe (pokušaj nabavljanja više sprejeva za nos), kompulzivno traženje lijeka (zahtjev za povećanjem doze ili učestalosti primjene lijeka Spravato® kad ne postoji medicinska potreba za time) i druge simptome žudnje za lijekom ili ustezanja. Ako se u bolesnika javi intersticijski cistitis, to može biti znak zlouporabe nepropisno nabavljenog ketamina (ni u jednom od kliničkih ispitivanja nije opažan intersticijski cistitis povezan s lijekom Spravato¹).
- U slučaju sumnje na zlouporabu lijeka treba pratiti simptome i posavjetovati se s lokalnim organizacijama za podršku kod zlouporabe lijekova i liječnicima specijalistima.



Lokalne smjernice za propisivanje lijeka

Odluku o propisivanju lijeka Spravato treba donijeti liječnik specijalist psihijatar koji je educiran o prijemu bolesnika te načinu primjene lijeka kroz odobrene edukacijske materijale kao dio mjera minimizacije rizika za ovaj lijek. Spravato je namijenjen za bolesnikovu samostalnu primjenu pod izravnim nadzorom educiranog zdravstvenog radnika. Primjena lijeka odvijat će se u bolničkim ustanovama.

Lijek Spravato može naručiti bolnička ljekarna čiji su zdravstveni djelatnici bili obuhvaćeni edukacijom proizašlom iz mjera minimizacije rizika za lijek Spravato te educirani o zahtjevima programa kontroliranog nadzora distribucije lijeka / kontrolirane distribucije.

Lijek se izdaje u bolničkoj ustanovi/bolničkoj ljekarni u kojoj se lijek primjenjuje.

Tvrtka Janssen div.of Johnson & Johnson SE d.o.o educirat će psihijatre i djelatnike bolničke ljekarne o svim postupcima kojih se potrebno pridržavati vezano uz kontroliranu distribuciju i primjenu lijeka te im proslijediti edukacijske materijale proizašle iz mjera minimizacije rizika za lijek Spravato.

Jednako tako tvrtka Janssen vodit će evidenciju educiranih zdravstvenih djelatnika.

Popis educiranih zdravstvenih djelatnika, bolničkih ljekarni te psihijatara podijelit će se s veledrogerijom koja će distribuirati lijek poštujući pri tome sve zahtjeve zaštite osobnih podataka. Djelatnici veledrogerije bit će educirani da prije isporuke lijeka po zaprimanju narudžbe iz bolničke ustanove provjere jesu li psihijatar koji je propisao lijek i zdravstveni djelatnik iz bolničke ljekarne koji naručuje lijek educirani, odnosno jesu li na popisu educiranih zdravstvenih djelatnika.

U slučaju kada se psihijatar i zdravstveni djelatnik bolničke ljekarne nalaze na popisu, naručeni lijek se isporučuje u bolničku ustanovu/bolničku ljekarnu.

U slučaju kada se psihijatar i/ili ljekarnik bolničke ljekarne ne nalaze na popisu, veledrogerija šalje obavijest tvrtki Janssen. Tvrtka Janssen izvršava edukaciju i šalje potvrdu veledrogeriji. Veledrogerija tek po primitku potvrde od tvrtke Janssen kako je edukacija izvršena, lijek može isporučiti.

Potvrde o edukaciji pohranjuju se u tvrtki Janssen. Edukacijska lista se redovno ažurira te dijeli s veledrogerijom.

Kako prijaviti nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Raspored provedbe mjera minimizacije rizika

Priprema	Prije primjene
<ul style="list-style-type: none">• Pažljivo ocijenite bolesnike pogodne za liječenje uzimajući u obzir istodobno prisutne bolesti, istodobno primijenjene lijekove i individualni potencijal za sva četiri utvrđena rizika• Razgovarajte s bolesnikom o ova četiri utvrđena rizika i objasnite mu koje bi simptome mogao imati• Recite bolesniku da izbjegava:<ul style="list-style-type: none">- unos hrane 2 sata prije primjene lijeka- primjenu nazalnih kortikosteroida ili dekonjestiva 1 sat prije primjene lijeka- unos tekućine 30 minuta prije primjene lijeka• Ako bolesnik nije hospitaliziran, recite mu da nakon primjene lijeka Spravato kući ide javnim prijevozom ili da zamoli nekoga da ga odveze.	<ul style="list-style-type: none">• Osigurajte mirno i sigurno okruženje za primjenu lijeka Spravato• Izmjerite bolesnikov krvni tlak i provjerite je li unutar prihvatljivog raspona• Pobrinite se da bolesnik zna kako samostalno primijeniti Spravato• Prije primjene lijeka Spravato potvrdite da bolesnik nije:<ul style="list-style-type: none">- jeo unutar protekla 2 sata- primijenio nazalne kortikosteroide ili dekonjestive unutar proteklih sat vremena- pio tekućinu unutar proteklih 30 minuta

Nakon primjene

Kraj razdoblja promatranja

- Redovito pratite bolesnikovo stanje zbog mogućih nuspojava
- Izmjerite bolesnikov krvni tlak približno 40 minuta nakon primjene doze, a zatim sukladno kliničkoj potrebi

- Uz pomoć priloženog kontrolnog popisa za zdravstvene radnike utvrdite kad je bolesnik klinički stabilan
- Provjerite je li bolesnikov krvni tlak na prihvatljivoj razini
- Ako bolesnik nije hospitaliziran:
 - Uvjerite se da je bolesnik klinički stabilan prije odlaska kući
 - Provjerite kako se bolesnik osjeća prije odlaska
 - Uvjerite se da bolesnik planira ići kući javnim prijevozom ili da je dogovorio da ga netko drugi odveze



Upravljanje vozilima ili strojevima zahtijeva potpunu mentalnu budnost i motoričku koordinaciju. Ako bolesnik nije hospitaliziran, recite mu da nakon primjene lijeka Spravato ne upravlja vozilima ni strojevima sve do sljedećeg dana, nakon što se dobro naspava.

Reference

1. Janssen Cilag International NV. Spravato® (esketamine) Sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).
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 D, et al. Poster 236. Poster presented at the Psych Congress 2018. Orlando, USA. 25–28 October 2018.
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 January 2021.
16. 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-andlevels-of-sedationanalges>. Accessed January 2021.
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.

Bilješke



Johnson&Johnson S.E. d.o.o.

Oreškovićeva 6H, 10010 Zagreb

EM-170431